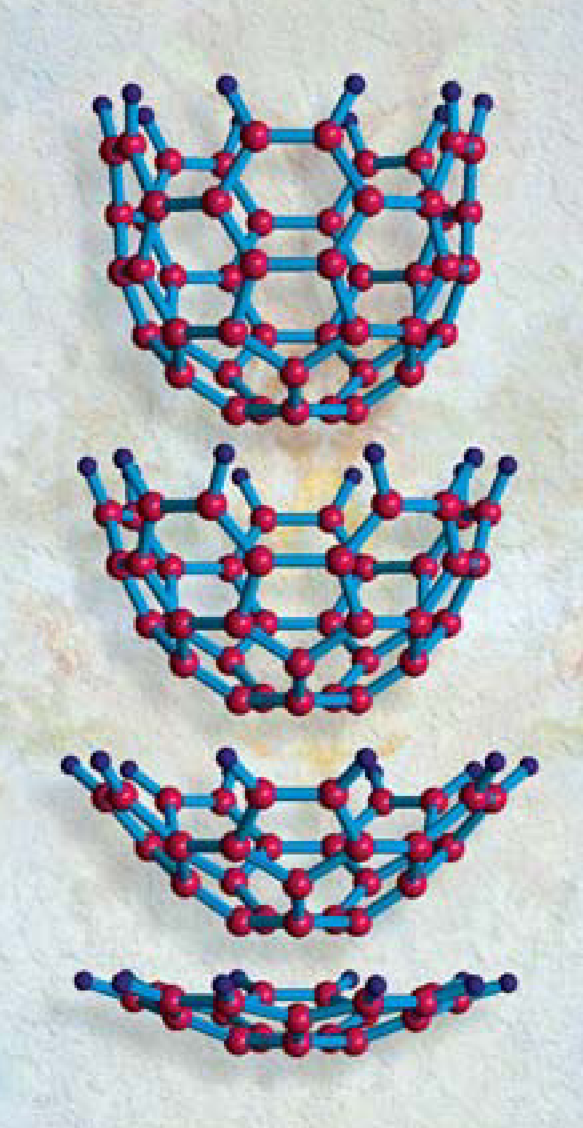
FRANCIS A.
CARAREY



Química orgánica

Mc Graw Hill

SEXTA EDICIÓN

PRINCIPALES GRUPOS FUNCIONALES DE LA QUÍMICA ORGÁNICA

	Ejemplo	*Nombre(s) aceptado(s) como ejemplo*	*Tipo característico de reacción*
Derivados de ácidos carboxílicos			
Halogenuros de acilo	$CH_3C(=O)Cl$	Cloruro de etanoílo o cloruro de acetilo	Sustitución nucleofílica en el acilo
Anhídridos de ácido	$CH_3C(=O)OC(=O)CH_3$	Anhídrido etanoico o anhídrido acético	Sustitución nucleofílica en el acilo
Ésteres	$CH_3C(=O)OCH_2CH_3$	Etanoato de etilo o acetato de etilo	Sustitución nucleofílica en el acilo
Amidas	$CH_3C(=O)NHCH_3$	*N*-Metiletanamida o *N*-metilacetamida	Sustitución nucleofílica en el acilo
Compuestos orgánicos nitrogenados			
Aminas	$CH_3CH_2NH_2$	Etanamina o etilamina	El nitrógeno actúa como base o como nucleófilo
Nitrilos	$CH_3C \equiv N$	Etanonitrilo o acetonitrilo	Adición nucleofílica al enlace triple carbono-nitrógeno
Compuestos nitrados	$C_6H_5NO_2$	Nitrobenceno	Reducción del grupo nitro a amina
Compuestos orgánicos sulfurados			
Tioles	CH_3CH_2SH	Etanotiol	Oxidación a un ácido sulfénico, sulfínico o sulfónico, o a un disulfuro
Sulfuros	$CH_3CH_2SCH_2CH_3$	Sulfuro de dietilo	Alquilación a una sal de sulfonio; oxidación a un sulfóxido o una sulfona



Química orgánica



Química orgánica

Sexta edición

Francis A. Carey
University of Virginia

Traducción:

Jorge Alberto Velázquez Arellano
Traductor profesional

Virgilio González y Pozo
Ingeniero Químico
Universidad Nacional Autónoma de México

Revisión técnica:

Rosa Zugazagoitia Herranz
Profesora de Química Orgánica
Universidad Autónoma Metropolitana



MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
LISBOA • LONDRES • MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA YORK
SAN FRANCISCO • SAN JUAN • SAN LUIS • NUEVA DELHI • SANTIAGO
SÃO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • TORONTO

Director Higher Education: Miguel Ángel Toledo Castellanos
Director editorial: Ricardo A. del Bosque Alayón
Editor sponsor: Pablo Eduardo Roig Vázquez
Editora de desarrollo: Lorena Campa Rojas
Supervisor de producción: Zeferino García García

Química orgánica
Sexta edición



A Subsidiary of ***The McGraw-Hill*** *Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A
Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

Imagen de portada: Baldridge, K. K., Siegel J. S.

ISBN-10: 970-10-5610-8
ISBN-13: 978-970-10-5610-3

Traducido de la sexta edición de: ORGANIC CHEMISTRY

0-07-282837-4

1234567890 09865432107

Impreso en México *Printed in Mexico*

The McGraw-Hill Companies

EL AUTOR

Francis A. Carey nació en Pennsylvania y se educó en escuelas públicas de Philadelphia, en la Universidad Drexel (licenciatura en Química, 1959) y en la Universidad del Estado de Pennsylvania (doctorado en ciencias, 1963). Después del trabajo posdoctoral y del servicio militar, fue contratado por la Facultad de Química de la Universidad de Virginia, en 1966. Antes de retirarse, en 2000, impartía los cursos de dos semestres de Química General y Química Orgánica.

Con sus alumnos, el profesor Carey publicó más de 40 trabajos de investigación en síntesis orgánica y mecanismos en Química Orgánica. Además, es coautor, con Robert C. Atkins, de *Organic Chemistry: A Brief Course*; y con Richard J. Sundberg, de *Advanced Organic Chemistry*, un tratado en dos volúmenes para alumnos graduados y no graduados avanzados. Fue miembro del Comité de Sinodales del Examen para el Registro de Graduados en Química, de 1993 a 2000.

Francis y su esposa Jill, que es profesora y directora de preescolar y organista en la iglesia, son padres de Andy, Bob y Bill, y abuelos de Riyad y Ava.

Esta edición la dedico a todos los profesores, alumnos, colegas y amigos que me ayudaron, como nadie de nosotros imaginaba en esos días.



CONTENIDO BREVE

Lista de presentaciones importantes		xxii
Prefacio		xxvii
Reconocimientos		xxxi
	INTRODUCCIÓN	2
1	LA ESTRUCTURA DETERMINA LAS PROPIEDADES	8
2	ESTRUCTURA DE HIDROCARBUROS. ALCANOS	60
3	CONFORMACIONES DE ALCANOS Y CICLOALCANOS	106
4	ALCOHOLES Y HALOGENUROS DE ALQUILO	144
5	ESTRUCTURA Y PREPARACIÓN DE ALQUENOS: REACCIONES DE ELIMINACIÓN	190
6	REACCIONES DE LOS ALQUENOS: REACCIONES DE ADICIÓN	234
7	ESTEREOQUÍMICA	286
8	SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA	330
9	ALQUINOS	368
10	CONJUGACIÓN EN ALCADIENOS Y SISTEMAS ALÍLICOS	398
11	ARENOS Y AROMATICIDAD	432
12	REACCIONES DE ARENOS: SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA	482
13	ESPECTROSCOPIA	528
14	COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS	588
15	ALCOHOLES, DIOLES Y TIOLES	632
16	ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS	674
17	ALDEHÍDOS Y CETONAS: ADICIÓN NUCLEOFÍLICA AL GRUPO CARBONILO	712
18	ENOLES Y ENOLATOS	764
19	ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	804
20	DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO	842
21	ENOLATOS DE ÉSTER	894
22	AMINAS	920
23	HALOGENUROS DE ARILO	978
24	FENOLES	1004
25	CARBOHIDRATOS	1038
26	LÍPIDOS	1080
27	AMINOÁCIDOS, PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS	1122
28	NUCLEÓSIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS	1178
29	POLÍMEROS SINTÉTICOS	1216
APÉNDICE 1	PROPIEDADES FÍSICAS	A-1
APÉNDICE 2	RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS EN EL TEXTO	A-8
GLOSARIO		G-1
CRÉDITOS		C-1
ÍNDICE		I-1

CONTENIDO

Lista de presentaciones importantes xxii
Prefacio xxvii
Reconocimientos xxxi

INTRODUCCIÓN

Los orígenes de la química orgánica 2
Berzelius, Wöhler y el vitalismo 3
La teoría estructural 4
Teorías electrónicas de la estructura y la reactividad 4
La influencia de la química orgánica 5
Las computadoras y la química orgánica 5
Desafíos y oportunidades 5
¿De dónde vino el carbono? 7

CAPÍTULO 1

LA ESTRUCTURA DETERMINA LAS PROPIEDADES 8

1.1 Átomos, electrones y orbitales 9
1.2 Enlaces iónicos 12
1.3 Enlaces covalentes, estructuras de Lewis y la regla del octeto 14
1.4 Enlaces dobles y enlaces triples 16
1.5 Enlaces covalentes polares y electronegatividad 17
Mapas de potencial electrostático 19
1.6 Fórmulas estructurales de moléculas orgánicas 20
1.7 Carga formal 23
1.8 Resonancia 25
Aprendizaje por modelado 30
1.9 Las formas de algunas moléculas simples 31
1.10 Momentos dipolares moleculares 33
1.11 Flechas curvas y reacciones químicas 34
1.12 Ácidos y bases: la perspectiva de Arrhenius 36
1.13 Ácidos y bases: la perspectiva de Brønsted-Lowry 37
1.14 ¿Qué le sucedió a la pK_b? 41
1.15 Cómo afecta la estructura a la fuerza de los ácidos 42
1.16 Equilibrios ácido-base 46
1.17 Ácidos de Lewis y bases de Lewis 49
1.18 RESUMEN 50
PROBLEMAS 53

CAPÍTULO 2

ESTRUCTURA DE HIDROCARBUROS. ALCANOS 60

2.1 Clases de hidrocarburos 61
2.2 Los electrones como onda y el enlace químico 62
2.3 Enlace en el H_2: modelo del enlace de valencia 63
2.4 Enlace en el H_2: modelo del orbital molecular 65
2.5 Introducción a los alcanos: metano, etano y propano 66
2.6 Hibridación sp^3 y enlaces en el metano 67
El metano y la biosfera 68
2.7 Enlaces en el etano 70
2.8 Alcanos isoméricos: los butanos 71
2.9 *n*-alcanos superiores 71
2.10 Los isómeros C_5H_{12} 72
2.11 Nomenclatura de la IUPAC de los alcanos no ramificados 74

Una breve historia de la nomenclatura orgánica sistemática 75

2.12 Aplicación de las reglas de la IUPAC: los nombres de los isómeros C_6H_{14} 75
2.13 Grupos alquilo 77
2.14 Nombres de la IUPAC de los alcanos altamente ramificados 79
2.15 Nomenclatura de los cicloalcanos 81
2.16 Fuentes de alcanos y cicloalcanos 82
2.17 Propiedades físicas de los alcanos y los cicloalcanos 83
2.18 Propiedades químicas: combustión de los alcanos 86
2.19 Oxidación-reducción en la química orgánica 88

Termoquímica 89

2.20 Hibridación sp^2 y enlaces en el etileno 91
2.21 Hibridación *sp* y enlaces en el acetileno 93
2.22 ¿Cuál teoría del enlace químico es mejor? 95
2.23 RESUMEN 96

PROBLEMAS 100

CAPÍTULO 3

CONFORMACIONES DE ALCANOS Y CICLOALCANOS 106

3.1 Análisis conformacional del etano 108
3.2 Análisis conformacional del butano 111

Mecánica molecular aplicada a los alcanos y los cicloalcanos 113

3.3 Conformaciones de alcanos superiores 114
3.4 La forma de los cicloalcanos: ¿plana o no plana? 114
3.5 Anillos pequeños: ciclopropano y ciclobutano 116
3.6 Ciclopentano 117
3.7 Conformaciones del ciclohexano 117
3.8 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano 118
3.9 Inversión de la conformación en el ciclohexano (movilidad del anillo) 120
3.10 Análisis conformacional de los ciclohexanos monosustituidos 121
3.11 Ciclohexanos disustituidos: estereoisómeros 124

Entalpía, energía libre y constante de equilibrio 125

3.12 Análisis conformacional de los ciclohexanos disustituidos 127
3.13 Anillos medianos y grandes 130
3.14 Sistemas de anillos policíclicos 130
3.15 Compuestos heterocíclicos 134
3.16 RESUMEN 135

PROBLEMAS 138

CAPÍTULO 4

ALCOHOLES Y HALOGENUROS DE ALQUILO 144

4.1 Grupos funcionales 146
4.2 Nomenclatura de la IUPAC de los halogenuros de alquilo 147
4.3 Nomenclatura de la IUPAC de los alcoholes 148
4.4 Clases de alcoholes y de halogenuros de alquilo 149
4.5 Enlaces en los alcoholes y en los halogenuros de alquilo 149
4.6 Propiedades físicas de los alcoholes y los halogenuros de alquilo: fuerzas intermoleculares 150
4.7 Preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes y halogenuros de hidrógeno 154
4.8 Mecanismo de la reacción de los alcoholes con halogenuros de alquilo 156
4.9 Diagramas de energía potencial para reacciones de pasos múltiples: el mecanismo S_N1 161
4.10 Estructura, enlaces y estabilidad de los carbocationes 163
4.11 Efecto de la estructura de los alcoholes en la velocidad de reacción 165
4.12 Reacción del alcohol metílico y alcoholes primarios con halogenuros de hidrógeno: el mecanismo S_N2 167
4.13 Otros métodos para convertir alcoholes en halogenuros de alquilo 168
4.14 Halogenación de alcanos 169
4.15 Cloración del metano 169
4.16 Estructura y estabilidad de los radicales libres 170
4.17 Mecanismo de la cloración del metano 175

De las energías de enlace a los calores de reacción 177

4.18 Halogenación de alcanos superiores 178
4.19 RESUMEN 181

PROBLEMAS 185

CAPÍTULO 5

ESTRUCTURA Y PREPARACIÓN DE ALQUENOS: REACCIONES DE ELIMINACIÓN 190

5.1 Nomenclatura de los alquenos 192
Etileno 194
5.2 Estructura y enlaces en los alquenos 194
5.3 Isomerismo en los alquenos 196
5.4 Nomenclatura de alquenos estereoisoméricos con el sistema de notación *E-Z* 197
5.5 Propiedades físicas de los alquenos 198
5.6 Estabilidades relativas de los alquenos 200
5.7 Cicloalquenos 204
5.8 Preparación de alquenos: reacciones de eliminación 205
5.9 Deshidratación de alcoholes 206
5.10 Regioselectividad en la deshidratación de los alcoholes: la regla de Zaitsev 207
5.11 Estereoselectividad en la deshidratación de los alcoholes 209
5.12 Mecanismos E1 y E2 de la deshidratación de los alcoholes 209
5.13 Rearreglos en la deshidratación de los alcoholes 211
5.14 Deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo 214
5.15 El mecanismo E2 de la deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo 216
5.16 Eliminación anti en reacciones E2: efectos estereoelectrónicos 219
5.17 Los efectos isotópicos y el mecanismo E2 220
5.18 El mecanismo E1 de la deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo 221
5.19 RESUMEN 224
PROBLEMAS 227

CAPÍTULO 6

REACCIONES DE LOS ALQUENOS: REACCIONES DE ADICIÓN 234

6.1 Hidrogenación de alquenos 235
6.2 Calores de hidrogenación 236
6.3 Estereoquímica de la hidrogenación de alquenos 239
6.4 Adición electrofílica de halogenuros de hidrógeno a alquenos 240
6.5 Regioselectividad de la adición de halogenuros de hidrógeno: regla de Markovnikov 242
6.6 Bases del mecanismo para la regla de Markovnikov 243
Reglas, leyes, teorías y el método científico 246
6.7 Rearreglos de los carbocationes en la adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos 246
6.8 Adición por radicales libres de bromuro de hidrógeno a alquenos 247
6.9 Adición de ácido sulfúrico a alquenos 250
6.10 Hidratación de alquenos catalizada por ácidos 252
6.11 Termodinámica del equilibrio adición-eliminación 254
6.12 Hidroboración-oxidación de alquenos 257
6.13 Estereoquímica de la hidroboración-oxidación 259
6.14 Mecanismo de la hidroboración-oxidación 259
6.15 Adición de halógenos a alquenos 262
6.16 Estereoquímica de la adición de los halógenos 262
6.17 Mecanismo de la adición de halógenos a alquenos: iones halogenonio 263
6.18 Conversión de alquenos a halohidrinas vecinales 265
6.19 Epoxidación de alquenos 266
6.20 Ozonólisis de alquenos 268
6.21 Introducción a la síntesis en química orgánica 270
6.22 Reacciones de alquenos con alquenos: polimerización 272
Etileno y propeno: las sustancias químicas industriales más importantes 276
6.23 RESUMEN 277
PROBLEMAS 280

CAPÍTULO 7

ESTEREOQUÍMICA 286

7.1 Quiralidad molecular: enantiómeros 288
7.2 El centro de quiralidad 290
7.3 Simetría en estructuras aquirales 292
7.4 Actividad óptica 293
7.5 Configuración absoluta y relativa 295
7.6 El sistema de notación *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog 296
7.7 Proyecciones de Fischer 298
7.8 Propiedades de los enantiómeros 300

Fármacos quirales 301

7.9 Reacciones que crean un centro de quiralidad 303
7.10 Moléculas quirales con dos centros de quiralidad 306
7.11 Moléculas aquirales con dos centros de quiralidad 308
7.12 Moléculas con múltiples centros de quiralidad 310

Quiralidad de ciclohexanos disustituidos 311

7.13 Reacciones que producen diasterómeros 312
7.14 Resolución de enantiómeros 314
7.15 Polímeros estereorregulares 317
7.16 Centros de quiralidad distintos del carbono 318
7.17 RESUMEN 319

PROBLEMAS 322

CAPÍTULO 8

SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA 330

8.1 Transformación de grupos funcionales por sustitución nucleofílica 332
8.2 Reactividad relativa de los halogenuros como grupos salientes 335
8.3 El mecanismo S_N2 de la sustitución nucleofílica 335
8.4 Efectos estéricos en las reacciones S_N2 339
8.5 Nucleófilos y carácter nucleofílico 341
8.6 El mecanismo S_N1 de la sustitución nucleofílica 343

Sustituciones nucleofílicas de halogenuros de alquilo, catalizadas por enzimas 344

8.7 Estabilidad del carbocatión y la velocidad de reacción S_N1 346
8.8 Estereoquímica de las reacciones S_N1 347
8.9 Rearreglos de los carbocationes en las reacciones S_N1 348
8.10 Efecto del disolvente en la velocidad de la sustitución nucleofílica 350
8.11 Sustitución y eliminación como reacciones en competencia 353
8.12 Ésteres sulfonato como sustratos en la sustitución nucleofílica 355
8.13 Una mirada hacia atrás: las reacciones de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno 358
8.14 RESUMEN 359

PROBLEMAS 361

CAPÍTULO 9

ALQUINOS 368

9.1 Fuentes de alquinos 369
9.2 Nomenclatura 370
9.3 Propiedades físicas de los alquinos 371
9.4 Estructura y enlaces en los alquinos: hibridación *sp* 372
9.5 Acidez del acetileno y de alquinos terminales 374

Antibióticos enodiinos de origen natural y de “diseño” 375

9.6 Preparación de alquinos por alquilación del acetileno y de alquinos terminales 377
9.7 Preparación de alquilos por reacciones de eliminación 379
9.8 Reacciones de alquinos 381
9.9 Hidrogenación de alquinos 381
9.10 Reducción de alquinos con metal-amoniaco 382
9.11 Adición de halogenuros de hidrógeno a alquinos 384
9.12 Hidratación de alquinos 386
9.13 Adición de halógenos a alquinos 388
9.14 Ozonólisis de alquinos 388
9.15 RESUMEN 389

PROBLEMAS 392

CAPÍTULO 10

CONJUGACIÓN EN ALCADIENOS Y SISTEMAS ALÍLICOS 398

10.1 El grupo alilo 400
10.2 Carbocationes alílicos 400
10.3 Reacciones S_N1 de halogenuros alílicos 402
10.4 Radicales libres alílicos 405
10.5 Halogenación alílica 406
10.6 Clases de dienos 408

10.7 Estabilidades relativas de los dienos 409
10.8 Enlaces en dienos conjugados 410
10.9 Enlaces en alenos 412
10.10 Preparación de dienos 413
10.11 Adición de halogenuros de hidrógeno a dienos conjugados 414
10.12 Adición de halógenos a dienos 417

Polímeros de dienos 418

10.13 La reacción de Diels-Alder 418
10.14 Los orbitales moleculares π del etileno y del 1,3-butadieno 422
10.15 Análisis de orbitales moleculares π de la reacción de Diels-Alder 423
10.16 RESUMEN 425

PROBLEMAS 427

CAPÍTULO 11

ARENOS Y AROMATICIDAD 432

11.1 Benceno 434
11.2 Kekulé y la estructura del benceno 434
11.3 Una visión de resonancia de los enlaces en el benceno 436

Benceno, sueños y pensamiento creativo 437

11.4 La estabilidad del benceno 437
11.5 Una visión de la hibridación de los orbitales de los enlaces en el benceno 439
11.6 Los orbitales moleculares π del benceno 440
11.7 Derivados sustituidos del benceno y su nomenclatura 441
11.8 Hidrocarburos policíclicos aromáticos 443

Cúmulos de carbono, fulerenos y nanotubos 445

11.9 Propiedades físicas de los arenos 446
11.10 Reacciones de arenos: un avance 447
11.11 La reducción de Birch 447
11.12 Halogenación de alquilbencenos por radicales libres 449
11.13 Oxidación de los alquilbencenos 451
11.14 Sustitución nucleofílica en halogenuros bencílicos 453
11.15 Preparación de alquenilbencenos 455
11.16 Reacciones de adición de alquenilbencenos 456
11.17 Polimerización del estireno 457
11.18 Ciclobutadieno y ciclooctatetraeno 458
11.19 Regla de Hückel 461
11.20 Anulenos 463
11.21 Iones aromáticos 465
11.22 Compuestos heterocíclicos aromáticos 469
11.23 Compuestos heterocíclicos aromáticos y la regla de Hückel 470
11.24 RESUMEN 472

PROBLEMAS 476

CAPÍTULO 12

REACCIONES DE ARENOS: SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA 482

12.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática representativas del benceno 484
12.2 Principios del mecanismo de la sustitución electrofílica aromática 484
12.3 Nitración del benceno 487
12.4 Sulfonación del benceno 488
12.5 Halogenación del benceno 490
12.6 Alquilación de Friedel-Crafts del benceno 491
12.7 Acilación de Friedel-Crafts del benceno 493
12.8 Síntesis de alquilbencenos por acilación-reducción 495
12.9 Velocidad y regioselectividad en la sustitución electrofílica aromática 497
12.10 Velocidad y regioselectividad en la nitración del tolueno 498
12.11 Velocidad y regioselectividad en la nitración del (Trifluorometil) benceno 501
12.12 Efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática: sustituyentes activadores 503
12.13 Efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática: sustituyentes fuertemente desactivadores 506
12.14 Efectos de los sustituyentes en la sustitución electrofílica aromática: halógenos 509
12.15 Efectos de varios sustituyentes 510

12.16 Síntesis regioselectiva de compuestos aromáticos disustituidos 512
12.17 Sustitución en el naftaleno 515
12.18 Sustitución en compuestos heterocíclicos aromáticos 515
12.19 RESUMEN 517
PROBLEMAS 520

CAPÍTULO 13

ESPECTROSCOPIA 528

13.1 Principios de espectroscopia molecular: radiación electromagnética 530
13.2 Principios de espectroscopia molecular: estados de energía cuantizados 531
13.3 Introducción a la espectroscopia de RMN de ^{1}H 531
13.4 Protección nuclear y desplazamientos químicos de ^{1}H 535
13.5 Efectos de la estructura molecular en los desplazamientos químicos de ^{1}H 536
Corrientes anulares: aromaticidad y antiaromaticidad 542
13.6 Interpretación de los espectros de RMN de ^{1}H 543
13.7 Desdoblamiento espín-espín en la espectroscopia de RMN de ^{1}H 545
13.8 Patrones de desdoblamiento: el grupo etilo 548
13.9 Patrones de desdoblamiento: el grupo isopropilo 549
13.10 Patrones de desdoblamiento: pares de dobletes 550
13.11 Patrones complejos de desdoblamiento 552
13.12 Espectros de RMN de ^{1}H de alcoholes 553
Imagen por resonancia magnética (IRM) 554
13.13 RMN y conformaciones 554
13.14 Espectroscopia de RMN de ^{13}C 555
13.15 Desplazamientos químicos de ^{13}C 557
13.16 RMN de ^{13}C e intensidades de los picos 559
13.17 Acoplamiento $^{13}C—^{1}H$ 560
13.18 Uso de dept para contar los hidrógenos unidos a ^{13}C 561
13.19 RMN 2D: cosy y hetcor 561
13.20 Espectroscopia de infrarrojo 564
Espectros por miles 565
13.21 Espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-VIS) 570
13.22 Espectrometría de masas 572
13.23 La fórmula molecular como una clave para la estructura 576
Cromatografía de gases, CG/EM y EM/EM 577
13.24 RESUMEN 579
PROBLEMAS 582

CAPÍTULO 14

COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS 588

14.1 Nomenclatura organometálica 590
14.2 Enlaces carbono-metal en compuestos organometálicos 590
14.3 Preparación de compuestos de organolitio 592
14.4 Preparación de compuestos de organomagnesio: reactivos de Grignard 593
14.5 Compuestos de organolitio y organomagnesio como bases de Brønsted 594
14.6 Síntesis de alcoholes usando reactivos de Grignard 596
14.7 Síntesis de alcoholes usando reactivos de organolitio 598
14.8 Síntesis de alcoholes acetilénicos 599
14.9 Análisis retrosintético 600
14.10 Preparación de alcoholes terciarios a partir de ésteres y reactivos de Grignard 603
14.11 Síntesis de alcanos usando reactivos de organocobre 604
14.12 Un reactivo organozinc para la síntesis de ciclopropano 606
14.13 Carbenos y carbenoides 608
14.14 Compuestos organometálicos de metales de transición 610
Un compuesto organometálico de origen natural: la coenzima B_{12} 612
14.15 Hidrogenación catalítica homogénea 613
14.16 Metátesis de olefinas 616
14.17 Catálisis de Ziegler-Natta para la polimerización de alquenos 619
14.18 RESUMEN 622
PROBLEMAS 625

CAPÍTULO 15

ALCOHOLES, DIOLES Y TIOLES 632

15.1 Fuentes de alcoholes 634
15.2 Preparación de alcoholes por reducción de aldehídos y cetonas 635
15.3 Preparación de alcoholes por reducción de ácidos carboxílicos y ésteres 641
15.4 Preparación de alcoholes a partir de epóxidos 642
15.5 Preparación de dioles 643
15.6 Reacciones de alcoholes: una revisión y una vista preliminar 645
15.7 Conversión de alcoholes en éteres 645
15.8 Esterificación 648
15.9 Ésteres de ácidos inorgánicos 650
15.10 Oxidación de alcoholes 651
Factores económicos y ambientales en la síntesis orgánica 654
15.11 Oxidación biológica de alcoholes 655
15.12 Ruptura oxidativa de dioles vecinales 657
15.13 Tioles 658
15.14 Análisis espectroscópico de alcoholes y tioles 660
15.15 RESUMEN 662
PROBLEMAS 666

CAPÍTULO 16

ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS 674

16.1 Nomenclatura de los éteres, epóxidos y sulfuros 675
16.2 Estructura y enlace en éteres y epóxidos 677
16.3 Propiedades físicas de los éteres 677
16.4 Éteres corona 679
Antibióticos poliéteres 681
16.5 Preparación de éteres 682
16.6 Síntesis de Williamson para éteres 682
16.7 Reacciones de éteres: repaso y perspectiva 684
16.8 Ruptura de éteres catalizada por ácidos 685
16.9 Preparación de epóxidos: repaso y perspectiva 686
16.10 Conversión de halohidrinas vecinales en epóxidos 687
16.11 Reacciones de epóxidos: repaso y perspectiva 689
16.12 Apertura nucleofílica del anillo de epóxidos 690
16.13 Apertura del anillo de epóxidos catalizada por ácidos 692
16.14 Epóxidos en procesos biológicos 695
16.15 Preparación de sulfuros 695
16.16 Oxidación de sulfuros: sulfóxidos y sulfonas 696
16.17 Alquilación de sulfuros: sales de sulfonio 697
16.18 Análisis espectroscópico de éteres, epóxidos y sulfuros 698
16.19 RESUMEN 701
PROBLEMAS 705

CAPÍTULO 17

ALDEHÍDOS Y CETONAS: ADICIÓN NUCLEOFÍLICA AL GRUPO CARBONILO 712

17.1 Nomenclatura 713
17.2 Estructura y enlace: el grupo carbonilo 716
17.3 Propiedades físicas 718
17.4 Fuentes de aldehídos y cetonas 719
17.5 Reacciones de aldehídos y cetonas: repaso y perspectiva 722
17.6 Principios de la adición nucleofílica: hidratación de aldehídos y cetonas 723
17.7 Formación de cianohidrinas 727
17.8 Formación de acetales 731
17.9 Acetales como grupos protectores 734
17.10 Reacción con aminas primarias: iminas 735
Las iminas en la química biológica 738
17.11 Reacción con aminas secundarias: enaminas 740
17.12 La reacción de Wittig 741
17.13 Planeación de la síntesis de un alqueno mediante la reacción de Wittig 743
17.14 Adición estereoselectiva a grupos carbonilo 745

17.15 Oxidación de aldehídos 747
17.16 Oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas 747
17.17 Análisis espectroscópico de aldehídos y cetonas 750
17.18 RESUMEN 752

PROBLEMAS 756

CAPÍTULO 18

ENOLES Y ENOLATOS 764

18.1 El hidrógeno α y su pK_a 766
18.2 La condensación aldólica 769
18.3 Condensaciones aldólicas mixtas 774
18.4 Alquilación de iones enolato 775
18.5 Enolización y contenido de enol 776
18.6 Estabilización de enoles 779
18.7 Halogenación α de aldehídos y cetonas 781
18.8 Mecanismo de halogenación α de aldehídos y cetonas 782
18.9 La reacción del haloformo 783
18.10 Algunas consecuencias químicas y estereoquímicas de la enolización 786

La reacción del haloformo y la biosíntesis de trihalometanos 787

18.11 Efectos de la conjugación en aldehídos y cetonas α,β-insaturados 788
18.12 Adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β-insaturados 789
18.13 Adición de carboniones a cetonas α,β-insaturados: la reacción de Michael 792
18.14 Adición conjugada de reactivos de organocobre a compuestos carbonílicos α,β-insaturados 792
18.15 RESUMEN 793

PROBLEMAS 796

CAPÍTULO 19

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 804

19.1 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos 806
19.2 Estructura y enlace 807
19.3 Propiedades físicas 808
19.4 Acidez de los ácidos carboxílicos 809
19.5 Sales de los ácidos carboxílicos 811
19.6 Sustituyentes y fuerza ácida 814
19.7 Ionización de los ácidos benzoicos sustituidos 816
19.8 Ácidos dicarboxílicos 817
19.9 El ácido carbónico 817
19.10 Fuentes de ácidos carboxílicos 818
19.11 Síntesis de ácidos carboxílicos por carboxilación de reactivos de Grignard 820
19.12 Síntesis de ácidos carboxílicos por preparación e hidrólisis de nitrilos 821
19.13 Reacciones de los ácidos carboxílicos: repaso y perspectiva 823
19.14 Mecanismo de la esterificación catalizada por ácidos 824
19.15 Formación intramolecular de ésteres: lactonas 827
19.16 Halogenación α de los ácidos carboxílicos: la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky 829
19.17 Descarboxilación del ácido malónico y compuestos relacionados 830
19.18 Análisis espectroscópico de los ácidos carboxílicos 833
19.19 RESUMEN 834

PROBLEMAS 837

CAPÍTULO 20

DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO 842

20.1 Nomenclatura de los derivados de los ácidos carboxílicos 844
20.2 Estructura y reactividad de los derivados de los ácidos carboxílicos 846
20.3 Mecanismo general de la sustitución nucleofílica en el acilo 849
20.4 Sustitución nucleofílica en el acilo de los cloruros de acilo 850
20.5 Sustitución nucleofílica en el acilo de los anhídridos de ácidos carboxílicos 853
20.6 Fuentes de ésteres 856
20.7 Propiedades físicas de los ésteres 857
20.8 Reacciones de los ésteres: repaso y perspectiva 859
20.9 Hidrólisis de ésteres catalizada por ácidos 859
20.10 Hidrolisis de ésteres en bases: saponificación 863
20.11 Reacciones de ésteres con amoniaco y aminas 867
20.12 Tioésteres 867

20.13 Amidas 869
20.14 Lactamas 873
20.15 Hidrólisis de las amidas 874

Polímeros de condensación: poliamidas y poliésteres 878

20.16 Preparación de nitrilos 878
20.17 Hidrólisis de nitrilos 880
20.18 Adición de reactivos de Grignard a nitrilos 881
20.19 Análisis espectroscópico de los derivados de los ácidos carboxílicos 883
20.20 RESUMEN 884

PROBLEMAS 888

CAPÍTULO 21

ENOLATOS DE ÉSTER 894

21.1 Hidrógenos α de ésteres y sus pK_a 895
21.2 La condensación de Claisen 897
21.3 Condensación de Claisen intramolecular: la reacción de Dieckmann 900
21.4 Condensaciones mixtas de Claisen 901
21.5 Acilación de cetonas con ésteres 902
21.6 Síntesis de cetonas a través de β-cetoésteres 903
21.7 La síntesis con ésteres cetoacéticos 904
21.8 La síntesis con ésteres malónicos 907
21.9 Adiciones de Michael de aniones estabilizados 910
21.10 Reacciones de enolatos de éster generados con diisopropilamida de litio (LDA) 911
21.11 RESUMEN 912

PROBLEMAS 915

CAPÍTULO 22

AMINAS 920

22.1 Nomenclatura de las aminas 922
22.2 Estructura y enlaces 924
22.3 Propiedades físicas 926
22.4 Basicidad de las aminas 926

Las aminas como productos naturales 932

22.5 Sales de tetraalquilamonio como catalizadores de transferencia de fases 934
22.6 Reacciones de obtención de aminas: repaso y perspectiva 935
22.7 Preparación de aminas por alquilación del amoniaco 937
22.8 Síntesis de Gabriel de alquilaminas primarias 938
22.9 Preparación de aminas por reducción 939
22.10 Aminación reductora 942
22.11 Reacciones de las aminas: repaso y perspectiva 943
22.12 Reacción de las aminas con halogenuros de alquilo 945
22.13 La eliminación de Hofmann 945
22.14 Sustitución electrofílica aromática en arilaminas 947
22.15 Nitrosación de alquilaminas 950
22.16 Nitrosación de arilaminas 952
22.17 Transformaciones sintéticas de las sales de arildiazonio 953
22.18 Acoplamiento azoico 957

De los colorantes a las sulfas 958

22.19 Análisis espectroscópico de las aminas 959
22.20 RESUMEN 962

PROBLEMAS 969

CAPÍTULO 23

HALOGENUROS DE ARILO 978

23.1 Enlace en los halogenuros de arilo 979
23.2 Fuentes de halogenuros de arilo 980
23.3 Propiedades físicas de los halogenuros de arilo 980
23.4 Reacciones de los halogenuros de arilo: repaso y perspectiva 982
23.5 Sustitución nucleofílica en halogenuros de arilo nitrosustituidos 983
23.6 El mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica aromática 985

23.7 Reacciones relacionadas con la sustitución nucleofílica aromática 988
23.8 El mecanismo de eliminación-adición en la sustitución nucleofílica aromática: el bencino 989
23.9 Reacciones de Diels-Alder del bencino 994
23.10 *M*-Bencino y *p*-bencino 994
23.11 RESUMEN 996
PROBLEMAS 997

CAPÍTULO 24

FENOLES 1004

24.1 Nomenclatura 1005
24.2 Estructura y enlace 1006
24.3 Propiedades físicas 1007
24.4 Acidez de los fenoles 1009
24.5 Efecto de los sustituyentes en la acidez de los fenoles 1010
24.6 Fuentes de los fenoles 1011
24.7 Fenoles de origen natural 1013
24.8 Reacciones de los fenoles: sustitución electrofílica aromática 1014
24.9 Acilación de los fenoles 1017
24.10 Carboxilación de los fenoles: la aspirina y la reacción de Kolbe-Schmitt 1018
24.11 Preparación de los éteres de arilo 1020
El agente naranja y la dioxina 1022
24.12 Ruptura de los éteres de arilo por halogenuros de hidrógeno 1022
24.13 Rearreglo de Claisen de éteres alil arílicos 1023
24.14 Oxidación de los fenoles: quinonas 1024
24.15 Análisis espectroscópico de los fenoles 1026
24.16 RESUMEN 1027
PROBLEMAS 1030

CAPÍTULO 25

CARBOHIDRATOS 1038

25.1 Clasificación de los carbohidratos 1040
25.2 Proyecciones de Fischer y notación D–L 1040
25.3 Las aldotetrosas 1042
25.4 Aldopentosas y aldohexosas 1043
25.5 Mnemotecnia para las configuraciones de los carbohidratos 1045
25.6 Formas cíclicas de los carbohidratos: formas de furanosa 1045
25.7 Formas cíclicas de los carbohidratos: formas de piranosa 1049
25.8 Mutarrotación 1052
25.9 Cetosas 1053
25.10 Desoxiazúcares 1054
25.11 Aminoazúcares 1055
25.12 Carbohidratos de cadena ramificada 1056
25.13 Glicósidos 1056
25.14 Disacáridos 1059
25.15 Polisacáridos 1060
¡Qué dulce! 1061
25.16 Determinación de la estructura de los carbohidratos 1063
25.17 Reducción de los carbohidratos 1063
25.18 Oxidación de los carbohidratos 1064
25.19 Formación de cianhidrinas y extensión de la cadena 1067
25.20 Epimerización, isomerización y ruptura retro-aldólica 1068
25.21 Acilación y alquilación de grupos hidroxilo en los carbohidratos 1070
25.22 Oxidación de carbohidratos con ácido peryódico 1071
25.23 RESUMEN 1072
PROBLEMAS 1076

CAPÍTULO 26

LÍPIDOS 1080

26.1 Acetilcoenzima A 1082
26.2 Grasas, aceites y ácidos grasos 1083
26.3 Biosíntesis de ácidos grasos 1087

26.4 Fosfolípidos 1089
26.5 Ceras 1091
26.6 Prostaglandinas 1092

Fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINE) e inhibidores de COX-2 1095

26.7 Terpenos: la regla del isopreno 1096
26.8 Pirofosfato de isopentenilo: la unidad biológica de isopreno 1099
26.9 Formación de enlaces carbono-carbono en la biosíntesis de terpenos 1099
26.10 La ruta desde el acetato hasta el pirofosfato de isopentenilo 1103
26.11 Esteroides: colesterol 1105

¿Colesterol bueno? ¿Colesterol malo? ¿Cuál es la diferencia? 1108

26.12 Vitamina D 1108
26.13 Ácidos biliares 1109
26.14 Corticosteroides 1110
26.15 Hormonas sexuales 1110
26.16 Carotenoides 1111

Esteroides anabólicos 1112

Azafrán a partir de carotenos 1113

26.17 RESUMEN 1114

PROBLEMAS 1116

CAPÍTULO 27

AMINOÁCIDOS, PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS 1122

27.1 Clasificación de los aminoácidos 1124
27.2 Estereoquímica de los aminoácidos 1130
27.3 Comportamiento ácido-base de los aminoácidos 1132
27.4 Síntesis de aminoácidos 1134

Electroforesis 1135

27.5 Reacciones de los aminoácidos 1137
27.6 Algunas reacciones bioquímicas de los aminoácidos 1138
27.7 Péptidos 1144
27.8 Introducción a la determinación de la estructura de los péptidos 1148
27.9 Análisis de los aminoácidos 1148
27.10 Hidrólisis parcial de los péptidos 1149
27.11 Análisis de grupos terminales 1149
27.12 Insulina 1151
27.13 La degradación de Edman y la secuenciación automatizada de los péptidos 1152
27.14 La estrategia de la síntesis de péptidos 1154
27.15 Protección del grupo amino 1155
27.16 Protección del grupo carboxilo 1158
27.17 Formación del enlace peptídico 1158
27.18 Síntesis de péptidos en fase sólida: el método de Merrifield 1160
27.19 Estructuras secundarias de péptidos y proteínas 1163
27.20 Estructura terciaria de polipéptidos y proteínas 1165
27.21 Coenzimas 1168
27.22 Estructura cuaternaria de las proteínas: hemoglobina 1170

¡Oh, NO! ¡Es inorgánico! 1171

27.23 RESUMEN 1172

PROBLEMAS 1174

CAPÍTULO 28

NUCLEÓSIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS 1178

28.1 Pirimidinas y purinas 1180
28.2 Nucleósidos 1183
28.3 Nucleótidos 1185
28.4 Bioenergética 1186
28.5 El ATP y la bioenergética 1187
28.6 Fosfodiésteres, oligonucleótidos y polinucleótidos 1188
28.7 Ácidos nucleicos 1190
28.8 Estructura secundaria del ADN: la doble hélice 1191

“No ha escapado a nuestro conocimiento . . . ” 1192

28.9 Estructura terciaria del ADN: superhélices 1194

28.10 Replicación del ADN 1196
28.11 Ácidos ribonucleicos 1196
28.12 Biosíntesis de proteínas 1201

El mundo de ARN 1202

28.13 SIDA 1202
28.14 Secuenciación del ADN 1203
28.15 El proyecto del genoma humano 1206
28.16 Perfil de ADN y la reacción en cadena de la polimerasa 1206
28.17 RESUMEN 1209

PROBLEMAS 1212

CAPÍTULO 29

POLÍMEROS SINTÉTICOS 1216

29.1 Antecedentes 1217
29.2 Nomenclatura de los polímeros 1218
29.3 Clasificación de los polímeros: tipo de reacción 1219
29.4 Clasificación de los polímeros: crecimiento en cadena y crecimiento por pasos 1221
29.5 Clasificación de los polímeros: estructura 1222
29.6 Clasificación de los polímeros: propiedades 1225
29.7 Polímeros de adición: repaso y perspectiva 1226
29.8 Ramificación de cadenas en la polimerización por radicales libres 1228
29.9 Polimerización aniónica: polímeros vivos 1231
29.10 Polimerización catiónica 1233
29.11 Poliamidas 1234
29.12 Poliésteres 1236
29.13 Policarbonatos 1237
29.14 Poliuretanos 1237
29.15 Copolímeros 1238
29.16 RESUMEN 1240

PROBLEMAS 1243

APÉNDICE 1

PROPIEDADES FÍSICAS A-1

APÉNDICE 2

RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS EN EL TEXTO A-8

GLOSARIO G-1
CRÉDITOS C-1
ÍNDICE I-1

LISTA DE PRESENTACIONES IMPORTANTES

MECANISMOS

4.1 Formación de cloruro de *ter*-butilo a partir de alcohol *ter*-butílico y cloruro de hidrógeno 157
4.2 Formación de 1-bromoheptano a partir de 1-heptanol y bromuro de hidrógeno 167
4.3 Cloración de metano por radicales libres 175

5.1 Mecanismo E1 de deshidratación del alcohol *ter*-butílico, catalizada por ácidos 210
5.2 Rearreglo de carbocationes en la deshidratación del 3,3-dimetil-2-butanol 212
5.3 Migración de hidruro en la deshidratación del 1-butanol 214
5.4 Eliminación E2 de un halogenuro de alquilo 218
5.5 El mecanismo E1 para la deshidrohalogenación del 2-bromo-2-metilbutano en etanol 222

6.1 Hidrogenación de alquenos 239
6.2 Adición electrofílica de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno 241
6.3 Adición, por radicales libres, de bromuro de hidrógeno a 1-buteno 249
6.4 Adición de ácido sulfúrico al propeno 251
6.5 Hidratación del 2-metilpropeno catalizada por ácido 253
6.6 Hidroboración del 1-metilciclopenteno 260
6.7 Oxidación de un organoborano 261
6.8 Adición electrofílica de bromo al etileno 264
6.9 Formación de una bromohidrina 265
6.10 Epoxidación de un alqueno 268
6.11 Dimerización del 2-metilpropeno catalizada por ácidos 273
6.12 Polimerización del etileno por radicales libres 274

8.1 El mecanismo S_N2 de la sustitución nucleofílica 336
8.2 El mecanismo S_N1 de la sustitución nucleofílica 345
8.3 Rearreglo de los carbocationes en la hidrólisis S_N1 del 2-bromo-3-metilbutano 349

9.1 Reducción de un alquino con sodio-amoniaco 383
9.2 Conversión de un enol en una cetona 387

10.1 Hidrólisis de un halogenuro alílico 404
10.2 Cloración alílica del propeno 407
10.3 Adición de cloruro de hidrógeno al 1,3-ciclopentadieno 415
10.4 Interacciones orbitales en la reacción de Diels-Alder 424

11.1 La reducción de Birch 448
11.2 Polimerización del estireno por radicales libres 458

12.1 Nitración del benceno 488
12.2 Sulfonación del benceno 489
12.3 Bromación del benceno 490
12.4 Alquilación de Friedel-Crafts 492
12.5 Acilación de Friedel-Crafts 495

14.1 Formación de un dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman) 605
14.2 Semejanzas entre los mecanismos de reacción de un alqueno con yoduro de yodometilzinc y un peroxiácido 608
14.3 Formación de dibromocarbeno a partir de tribromometano 609
14.4 Hidrogenación homogénea del propeno en presencia del catalizador de Wilkinson 614
14.5 Metátesis cruzada de olefinas 618
14.6 Polimerización de etileno en presencia de un catalizador de Ziegler-Natta 621

15.1 Reducción de un aldehído o cetona con borohidruro de sodio 640
15.2 Formación de éter dietílico a partir de alcohol etílico, catalizada por ácidos 647
15.3 Oxidación del 2-propanol con ácido crómico 653
15.4 Oxidación del etanol por NAD^+ 656

16.1 Ruptura de éteres por halogenuros de hidrógeno 686
16.2 Apertura nucleofílica del anillo de un epóxido 691
16.3 Apertura del anillo de óxido de etileno, catalizada por ácidos 693
16.4 Sustitución nucleofílica de trifosfato de adenosina (ATP) por metionina 698

17.1 Hidratación de un aldehído o una cetona en solución básica 726
17.2 Hidratación de un aldehído o una cetona en solución ácida 728
17.3 Formación de cianohidrinas 729
17.4 Formación del acetal a partir de benzaldehído y etanol 732
17.5 Formación de la imina a partir de benzaldehído y metilamina 736
17.6 Formación de la enamina a partir de ciclopentanona y pirrolidina 741
17.7 La reacción de Wittig 743
17.8 Rearreglo de Baeyer-Villiger de una cetona 749

18.1 Adición aldólica de butanal 770
18.2 Deshidratación en una condensación aldólica catalizada por bases 773
18.3 Enolización de un aldehído o una cetona en solución acuosa, catalizada por bases 777
18.4 Enolización de un aldehído o una cetona en solución acuosa, catalizada por ácidos 778
18.5 Bromación de acetona catalizada por ácidos 783
18.6 Bromación α de la acetona, en solución básica 784
18.7 Reacción del haloformo para la acetona 785
18.8 Comparación de adiciones 1,2 y 1,4, en aldehídos y cetonas α,β.insaturados 791

19.1 Esterificación de ácido benzoico con metanol, catalizada por ácidos 825

20.1 Hidrólisis de un cloruro de acilo 852
20.2 Catálisis ácida en la formación de un intermediario tetraédrico 855
20.3 Hidrólisis de ésteres catalizada por ácidos 861
20.4 Hidrólisis de ésteres en solución básica 866
20.5 Formación de amidas por la reacción de una amina secundaria con un éster etílico 868
20.6 Hidrólisis de las amidas en solución ácida 875
20.7 Hidrólisis de las amidas en solución básica 877
20.8 Hidrólisis de los nitrilos en solución básica 882

21.1 Condensación de Claisen del acetato de etilo 895

22.1 Reacciones de un ion alquildiazonio 951

23.1 Sustitución nucleofílica aromática del *p*-fluoronitrobenceno, por el mecanismo de adición-eliminación 986
23.2 Sustitución nucleofílica aromática del clorobenceno por el mecanismo de eliminación-adición (bencino) 991

26.1 Biosíntesis de un grupo butanoílo a partir de bloques estructurales de acetilo y malonilo 1089
26.2 Biosíntesis del colesterol a partir del escualeno 1107

27.1 Descarboxilación de un aminoácido α mediada por 5′-fosfato de piridoxal 1123
27.2 Transaminación: biosíntesis de L-alanina a partir de ácido L-glutámico y ácido pirúvico 1143
27.3 La degradación de Edman 1153
27.4 Formación del enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina, usando *N,N′*-diciclohexilcarbodiimida 1159
27.5 Hidrólisis catalizada por carboxipeptidasa 1169

29.1 Ramificación en el polietileno causada por transferencia intramolecular de hidrógeno 1229
29.2 Ramificación en el polietileno causada por transferencia intermolecular de hidrógeno 1230
29.3 Polimerización aniónica del estireno 1231
29.4 Polimerización catiónica de 2-metilpropano 1234

TABLAS

1.1 Configuraciones electrónicas de los primeros doce elementos de la tabla periódica 11
1.2 Fórmulas de Lewis para el metano, el amoniaco, el agua y el fluoruro de hidrógeno 15
1.3 Valores seleccionados de la escala de electronegatividad de Pauling 18
1.4 Momentos dipolares de enlace seleccionados 19
1.5 Un enfoque sistemático para escribir estructuras de Lewis 21
1.6 Introducción a las reglas de resonancia 28
1.7 RPECV y geometría molecular 31
1.8 Constantes de disociación (pK_a) de los ácidos 39

2.1 El número de isómeros constitucionales de alcanos con fórmulas moleculares particulares 73
2.2 Nombres de la IUPAC de alcanos no ramificados 74
2.3 Calores de combustión ($-\Delta H°$) de alcanos representativos 87
2.4 Número de oxidación del carbono en compuestos de un carbono 90
2.5 Números de oxidación en compuestos con más de un carbono 91
2.6 Resumen de la nomenclatura de la IUPAC de los alcanos y los cicloalcanos 98
2.7 Resumen de la nomenclatura de la IUPAC de grupos alquilo 99

3.1 Calores de combustión ($-\Delta H°$) de los cicloalcanos 115
3.2 Calores de combustión de dimetilciclohexanos isoméricos 129

4.1 Grupos funcionales en algunas clases importantes de compuestos orgánicos 146
4.2 Punto de ebullición de algunos halogenuros de alquilo y alcoholes 152
4.3 Energías de disociación de enlace de algunos compuestos representativos 173
4.4 Conversiones de alcoholes y de alcanos en halogenuros de alquilo 183

5.1 Reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog 199
5.2 Preparación de alquenos por reacciones de eliminación de alcoholes y halogenuros de alquilo 226

6.1 Calores de hidrogenación de algunos alquenos 238
6.2 Velocidades relativas de la hidratación de algunos alquenos representativos catalizada por ácidos 253
6.3 Velocidades de reacción relativas de algunos alquenos representativos con bromo 264

6.4 Velocidades relativas de epoxidación de algunos alquenos representativos con ácido peroxiacético 268

6.5 Algunos compuestos con enlaces dobles carbono-carbono usados para preparar polímeros 275

6.6 Reacciones de adición de los alquenos 279

7.1 Configuración absoluta de acuerdo con el sistema de notación de Cahn-Ingold-Prelog 297

7.2 Clasificación de los isómeros 320

8.1 Transformaciones de grupo funcional representativas por reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo 333

8.2 Reactividad de algunos bromuros de alquilo hacia la sustitución por el mecanismo S_N2 339

8.3 Efecto de la ramificación de la cadena sobre la reactividad de los bromuros de alquilo primarios hacia la sustitución bajo condiciones S_N2 341

8.4 Carácter nucleofílico de algunos nucleófilos comunes 342

8.5 Reactividad de algunos bromuros de alquilo hacia la sustitución por el mecanismo S_N1 346

8.6 Velocidad relativa de solvólisis S_N1 del cloruro de *ter*-butilo como una función de la polaridad del disolvente 351

8.7 Velocidad relativa del desplazamiento S_N2 del 1-bromobutano por azida en varios disolventes 352

8.8 Capacidades relativas aproximadas de grupo saliente 356

8.9 Comparación de los mecanismos S_N1 y S_N2 de sustitución nucleofílica en halogenuros de alquilo 360

9.1 Caracterísiticas estructurales del etano, etileno y acetileno 373

9.2 Preparación de alquinos 390

9.3 Conversión de alquinos a alquenos y alcanos 391

9.4 Adición electrófila a alquinos 392

11.1 Nombres de algunos derivados del benceno encontrados con frecuencia 442

11.2 Reacciones que implican las cadenas laterales de alquilo y alquenilo en arenos y derivados de arenos 475

12.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática representativas del benceno 485

12.2 Clasificación de los sustituyentes para las reacciones de sustitución electrofílica aromática 504

12.3 Reacciones de sustitución electrofílica aromática representativas 518

12.4 Limitaciones en las reacciones de Friedel-Crafts 519

13.1 Desplazamientos químicos aproximados de protones 538

13.2 Patrones de desdoblamiento de multipletes comunes 549

13.3 Desplazamientos químicos de carbonos representativos 557

13.4 Frecuencias de absorción de infrarrojo de algunas unidades estructurales comunes 567

13.5 Absorción máxima de algunos alquenos y polienos representativos 572

14.1 Acidez aproximada de algunos hidrocarburos y compuestos de referencia 595

14.2 Reacciones de los reactivos de Grignard con aldehídos y cetonas 598

14.3 Reactividad relativa hacia los alquenos 610

14.4 Preparación de reactivos organometálicos usados en síntesis 622

14.5 Reacciones que forman enlaces carbono-carbono a partir de reactivos 613

15.1 Resumen de reacciones que producen alcoholes, estudiadas en capítulos anteriores 636

15.2 Resumen de reacciones de alcoholes, expuestas en capítulos anteriores 646

15.3 Preparación de alcoholes por reducción de grupos funcionales carbonílicos 663

15.4 Resumen de reacciones de alcoholes presentadas en este capítulo 664

15.5 Oxidación de alcoholes 665

16.1 Propiedades físicas del éter dietílico, el pentano y el 1-butanol 678

16.2 Preparación de éteres 702

16.3 Preparación de epóxidos 703

17.1 Resumen de reacciones descritas en capítulos anteriores, con los que se obtienen aldehídos y cetonas 720

17.2 Resumen de las reacciones de aldehídos y cetonas descritas en los capítulos anteriores 723

17.3 Constantes de equilibrio (K_{hidr}) y velocidades relativas de hidratación de algunos aldehídos y cetonas 724

17.4 Reacción aldehídos y cetonas con derivados de amoniaco 737

17.5 Adición nucleofílica a aldehídos y cetonas 753

18.1 Valores de pK_a de algunos aldehídos y cetonas 767

18.2 Reacciones de aldehídos y cetonas donde se forman enoles o enolatos intermediarios 794

19.1 Nombres sistemáticos y comunes de algunos ácidos carboxílicos 806

19.2 Efecto de los sustituyentes sobre la acidez de los ácidos 814

19.3 Acidez de algunos ácidos benzoicos sustituidos 816

19.4 Resumen de reacciones descritas en capítulos anteriores, en las que se obtienen ácidos 820

19.5 Resumen de reacciones de ácidos carboxílicos descritas en capítulos anteriores 823

20.1 Conversión de cloruros de acilo en otros derivados de ácidos carboxílicos 851
20.2 Conversión de anhídridos de ácido en otros derivados de ácido carboxílico 854
20.3 Preparación de ésteres 858
20.4 Reacciones de ésteres descritas en capítulos anteriores 859
20.5 Conversión de ésteres en otros derivados de ácidos carboxílicos 860
20.6 Preparación de nitrilos 880

21.1 Preparación de β-cetoésteres 914

22.1 Basicidad de las aminas, de acuero con el valor de pK_a de sus ácidos conjugados 928
22.2 Efecto de los sustituyentes para sobre la basicidad de la anilina 929
22.3 Métodos para formar enlaces carbono-nitrógeno descritos en capítulos anteriores 935
22.4 Reacciones de las aminas descritas en capítulos anteriores 944
22.5 Preparación de las aminas 963
22.6 Reacciones de aminas que se describen en este capítulo 965
22.7 Transformaciones útiles en síntesis, que implican iones arildiazonio 967

23.1 Energías de disociación del enlace carbono-hidrógeno y carbono-cloro de algunos compuestos 980
23.2 Resumen de reacciones de formación de halogenuros de arilo descritas en capítulos anteriores 981
23.3 Resumen de reacciones de halogenuros de arilo descritas en capítulos anteriores 982

24.1 Comparación de las propiedades físicas de un areno, un fenol y un halogenuro de arilo 1008
24.2 Acidez de algunos fenoles 1010
24.3 Síntesis industrial del fenol 1012
24.4 Reacciones de sustitución electrofílica aromática de los fenoles 1015

25.1 Algunas clases de monosacáridos 1040
25.2 Resumen de reacciones de los carbohidratos 1074

26.1 Algunos ácidos grasos representativos 1085
26.2 Clasificación de los terpenos 1096

27.1 Los α-aminoácidos esenciales 1125
27.2 Propiedades ácido-base de aminoácidos con cadenas laterales neutras 1133
27.3 Propiedades ácido-base de aminoácidos con cadenas laterales ionizables 1134
27.4 Interacciones covalentes y no covalentes entre cadenas laterales de aminoácidos en las proteínas 1167

28.1 Pirimidinas y purinas que se encuentran en el ADN o en el ARN 1182
28.2 Los principales nucleósidos de pirimídicos y púricos en el ARN y el ADN 1184
28.3 El código genético (codones de ARN mensajero) 1199
28.4 Distribución de ADN al aumentar el número de ciclos de PCR 1208

29.1 Reciclamiento de plásticos 1224
29.2 Resumen de polimerizaciones de alquenos descritas en capítulos anteriores 1227

ENSAYOS

INTRODUCCIÓN

¿De dónde vino el carbono? 6

CAPÍTULO 1

Mapas de potencial electrostático 19
Aprendizaje por modelado 30

CAPÍTULO 2

El metano y la biosfera 68
Una breve historia de la nomenclatura orgánica sistemática 75
Termoquímica 89

CAPÍTULO 3

Mecánica molecular aplicada a los alcanos y los cicloalcanos 113
Entalpía, energía libre y constante de equilibrio 125

CAPÍTULO 4

De las energías de enlace a los calores de reacción 177

CAPÍTULO 5

Etileno 194

CAPÍTULO 6

Reglas, leyes, teorías y el método científico 246
Etileno y propeno: las sustancias químicas industriales más importantes 276

CAPÍTULO 7

Fármacos quirales 301
Quiralidad de ciclohexanos disustituidos 311

CAPÍTULO 8

Sustituciones nucleofílicas de halogenuros de alquilo, catalizadas por enzimas 344

CAPÍTULO 9

Antibióticos enodiinos de origen natural y de “diseño” 375

CAPÍTULO 10

Polímeros de dienos 418

CAPÍTULO 11

Benceno, sueños y pensamiento creativo 437
Cúmulos de carbono, fulerenos y nanotubos 445

CAPÍTULO 13

Corrientes anulares: aromaticidad y antiaromaticidad 542
Imagen por resonancia magnética (IRM) 554
Espectros por miles 565
Cromatografía de gases, CG/EM y EM/EM 577

CAPÍTULO 14

Un compuesto organometálico de origen natural: la coenzima B_{12} 612

CAPÍTULO 15

Factores económicos y ambientales en la síntesis orgánica 654

CAPÍTULO 16

Antibióticos poliéteres 681

CAPÍTULO 17

Las iminas en la química biológica 738

CAPÍTULO 18

La reacción del haloformo y la biosíntesis de trihalometanos 787

CAPÍTULO 20

Polímeros de condensación: poliamidas y poliésteres 878

CAPÍTULO 22

Las aminas como productos naturales 932
De los colorantes a las sulfas 958

CAPÍTULO 24

El agente naranja y la dioxina 1022

CAPÍTULO 25

¡Qué dulce! 1061

CAPÍTULO 26

Fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINE) e inhibidores COX-2 1095
¿Colesterol bueno? ¿Colesterol malo? ¿Cuál es la diferencia? 1108
Esteroides anabólicos 1112
Azafrán a partir de carotenos 1113

CAPÍTULO 27

Electroforesis 1135
¡Oh, NO! ¡Es inorgánico! 1171

CAPÍTULO 28

"No ha escapado a nuestro conocimiento..." 1192
El mundo del ARN 1202

PREFACIO

¿POR QUÉ ES DISTINTO ESTE LIBRO?

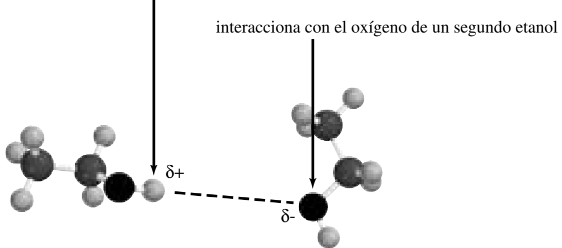
El mensaje central de la química es que las propiedades de una sustancia se deben a su estructura. Lo que es menos obvio, pero muy importante, es el corolario. Alguien con instrucción química puede observar la estructura de una sustancia e indicar muchas de sus propiedades. La química orgánica siempre ha sido, y continúa siendo, la rama de la química que mejor relaciona la estructura con las propiedades. Nuestro objetivo ha sido subrayar la relación entre estructura y propiedades, usando las herramientas mejor adaptadas para hacer esa conexión.

Organización por grupo funcional

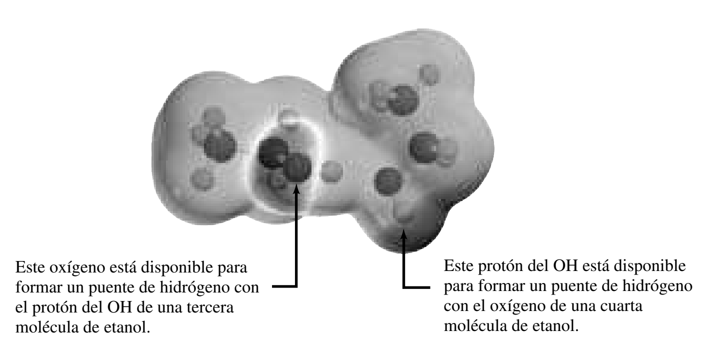
Una herramienta es la organización. El demostrado método por grupos dirige la atención hacia las unidades estructurales dentro de una molécula que se identifican más estrechamente con sus propiedades. El texto se organiza de acuerdo con grupos funcionales, pero subraya los mecanismos, y anima a los estudiantes a que aprecien las semejanzas en los mecanismos entre distintos grupos funcionales.

Visualización de la química orgánica

Otra herramienta se relaciona con la presentación. Decidimos hacer resaltar el modelado molecular en la tercera edición. Los modelos moleculares y los programas informáticos que elaboran sus propios modelos no sólo hacen más accesible la química orgánica para los alumnos que son "de aprendizaje visual", sino que enriquecen también la experiencia educativa de todos.



para formar un puente de hidrógeno entre las dos moléculas.



AUDIENCIA

Desde la primera hasta esta sexta edición, *Química Orgánica* se ha diseñado para satisfacer las necesidades de un curso de Química Orgánica de dos semestres, para el "tronco común" de licenciatura. Desde el principio, y en cada nueva edición, nos hemos basado en algunas nociones fundamentales. Entre ellas están temas importantes acerca de los alumnos a quienes va dirigida. ¿Es adecuado el tema para ellos con respecto a sus intereses, aspiraciones y experiencia? Tiene igual importancia la necesidad de presentar un panorama exacto del estado actual de la química orgánica. ¿Cómo sabemos que sabemos? ¿Qué hace importante conocer de química orgánica? ¿Dónde estamos ahora? ¿Hacia dónde nos dirigimos?

CONSEJOS EXPERTOS NOS AYUDAN A SATISFACER SUS NECESIDADES

Hoy, desarrollar un texto implica la participación de una gran cantidad de personas, ya que a los profesores de todo el país se les invita constantemente a compartir sus conocimientos y experiencia con nosotros, a través de repasos y de grupos de enfoque. Toda la retroalimentación que hemos recibido ha conformado esta edición, y el resultado es un capítulo nuevo, la reorganización del contenido existente, y un examen más



detallado de las áreas clave. Este texto ha estado evolucionando como resultado de la retroalimentación de profesores de química orgánica en las aulas. Nos han dicho una y otra vez que un contenido actual y acertado, una redacción clara con explicaciones concisas, ilustraciones de alta calidad y materiales dinámicos de presentación, son los factores más importantes, según ellos, en la evaluación de los textos. Hemos dejado que esos criterios guíen nuestra revisión del texto y nuestro desarrollo de recursos auxiliares.

¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Particularidades de la sexta edición

Temas y organización

Hay cambios clave que van desde ampliar el contenido existente hasta agregar nuevos temas y un nuevo capítulo.

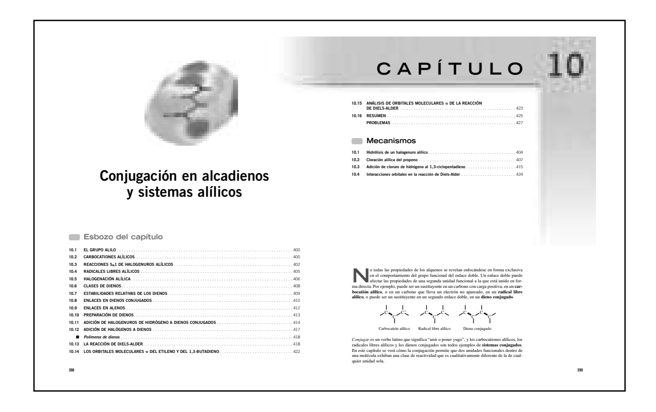
- **¡NUEVO!** El capítulo 29, *Polímeros sintéticos* elabora lo presentado en los capítulos anteriores acerca de los polímeros, para satisfacer las necesidades de aquellos alumnos que requieren más que una introducción a la química de los polímeros.

  > *Una de las cosas que me gustan del texto del Dr. Carey es que se esfuerza por incorporar la química de los polímeros dentro del texto. Veo que este capítulo tiene un buen enfoque y una ampliación de esos componentes... Me sentiría bien al usar este capítulo tanto como uno sobre polímeros, pero también como una oportunidad de repasar la química de todo el curso.*
  >
  > —*Paul T. Buonora.*
  > *Universidad del Estado de California, Long Beach*

- **¡NUEVO!** Se ha modificado y ampliado la notación de flechas curvas, y se ha convertido en una sección por mérito propio en el capítulo 1.
- **¡NUEVO!** Debido a la gran aceptación del tratamiento más amplio de las reacciones ácido-base en el capítulo 1 de la quinta edición, este material y su carácter "orgánico" reciben todavía más atención en esta edición.
- **¡NUEVO!** La sección 5.17, "Efectos isotópicos y el mecanismo E2", es nueva en esta edición.
- **¡NUEVO!** Continuando el material de introducción en los capítulos 1 a 5, el capítulo 6 ahora incluye una sección titulada "Termodinámica de los equilibrios de adición-eliminación", que describe la interacción de entalpía, entropía y energía libre de Gibbs en algunas reacciones orgánicas fundamentales.
- **¡NUEVO!** El capítulo 14: *Compuestos organometálicos*, se ha ampliado para contener secciones separadas sobre hidrogenación catalítica homogénea y metátesis de olefinas.
- **¡NUEVO!** El capítulo 18, *Enoles y enolatos*, se ha reorganizado para aprovechar el énfasis sobre la química de ácidos-bases en los capítulos anteriores. La nueva organización presenta las reacciones de los enolatos antes de las de los enoles, y refleja mejor su importancia en síntesis orgánicas.
- **¡NUEVO!** Una sección nueva, "*m*- y *p*-bencino" se agregó al capítulo 23, para complementar el material que existía sobre el *o*-bencino. Esta nueva sección tiene ejemplos de la ciclización de Bergman.
- También el repaso de los enlaces, de la química general, se ha ampliado en el capítulo 1.
- Se ha integrado con más detalle en el texto el valor económico y la aplicación cotidiana de la química orgánica.

Pedagogía

- **¡NUEVO!** Se ha agregado una lista de tablas y mecanismos a los preliminares (páginas xxii-xxvi) como referencia rápida de esos importantes auxiliares de aprendizaje en cada capítulo.
- **¡NUEVO!** Cada capítulo comienza con una presentación, en dos páginas, de las "atracciones venideras", donde se presenta una lista de los títulos de la sección y de los mecanismos de reacción, junto con sus números de página correspondientes.



CAPÍTULO 10

Conjugación en alcadienos y sistemas alílicos

Esbozo del capítulo

10.1 EL GRUPO ALILO 400
10.2 CARBOCATIONES ALÍLICOS 400
10.3 REACCIONES S_N1 DE HALOGENUROS ALÍLICOS 402
10.4 RADICALES LIBRES ALÍLICOS 405
10.5 HALOGENACIÓN ALÍLICA 406
10.6 CLASES DE DIENOS 408
10.7 ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS DIENOS 409
10.8 ENLACES EN DIENOS CONJUGADOS 410
10.9 ENLACES EN ALENOS 412
10.10 PREPARACIÓN DE DIENOS 413
10.11 ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A DIENOS CONJUGADOS 414
10.12 ADICIÓN DE HALÓGENOS A DIENOS 417
■ *Polímeros de dienos* 418
10.13 LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER 418
10.14 LOS ORBITALES MOLECULARES π DEL ETILENO Y DEL 1,3-BUTADIENO 422
10.15 ANÁLISIS DE ORBITALES MOLECULARES π DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER 423
10.16 RESUMEN 425
PROBLEMAS 427

Mecanismos

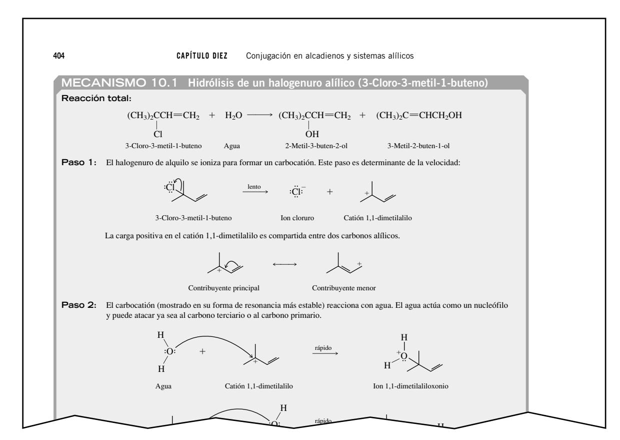
10.1 Hidrólisis de un halogenuro alílico 404
10.2 Cloración alílica del propeno 407
10.3 Adición de cloruro de hidrógeno al 1,3-ciclopentadieno 415
10.4 Interacciones orbitales en la reacción de Diels-Alder 424

No todas las propiedades de los alquenos se revelan enfocándose en forma exclusiva en el comportamiento del grupo funcional del enlace doble. Un enlace doble puede afectar las propiedades de una segunda unidad funcional a la que está unido en forma directa. Por ejemplo, puede ser un sustituyente en un carbono con carga positiva, en un **carbocatión alílico**, o en un carbono que lleva un electrón no apareado, en un **radical libre alílico**, o puede ser un sustituyente en un segundo enlace doble, en un **dieno conjugado**.

Conjugar es un verbo latino que significa "unir o poner yugo", y los carbocationes alílicos, los radicales libres alílicos y los dienos conjugados son todos ejemplos de **sistemas conjugados**. En este capítulo se verá cómo la conjugación permite que dos unidades funcionales dentro de una molécula exhiban una clase de reactividad que es cualitativamente diferente de la de cualquier unidad sola.

398 399

- **¡NUEVO!** Se dio un formato único a los mecanismos de reacción para hacerlos más visibles.



404 CAPÍTULO DIEZ Conjugación en alcadienos y sistemas alílicos

MECANISMO 10.1 Hidrólisis de un halogenuro alílico (3-Cloro-3-metil-1-buteno)

Reacción total:

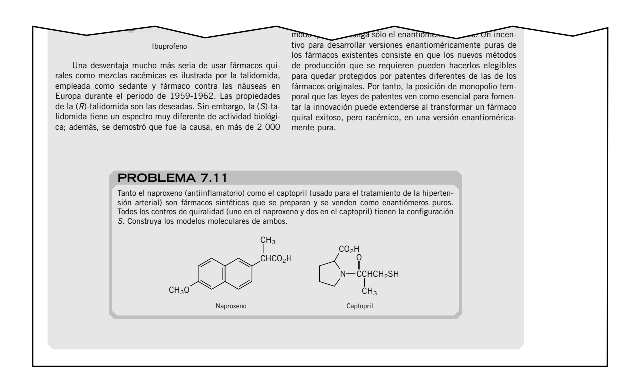
$$(CH_3)_2CClCH{=}CH_2 + H_2O \longrightarrow (CH_3)_2C(OH)CH{=}CH_2 + (CH_3)_2C{=}CHCH_2OH$$

Paso 1: El halogenuro de alquilo se ioniza para formar un carbocatión. Este paso es determinante de la velocidad:

La carga positiva en el catión 1,1-dimetilalilo es compartida entre dos carbonos alílicos.

Paso 2: El carbocatión (mostrado en su forma de resonancia más estable) reacciona con agua. El agua actúa como un nucleófilo y puede atacar ya sea al carbono terciario o al carbono primario.

- **¡NUEVO!** Se han agregado problemas a varios ensayos en el texto, para dar mayor importancia a estos elementos esenciales.



Ibuprofeno

Una desventaja mucho más seria de usar fármacos quirales como mezclas racémicas es ilustrada por la talidomida, empleada como sedante y fármaco contra las náuseas en Europa durante el periodo de 1959-1962. Las propiedades de la (*R*)-talidomida son las deseadas. Sin embargo, la (*S*)-talidomida tiene un espectro muy diferente de actividad biológica; además, se demostró que fue la causa, en más de 2 000

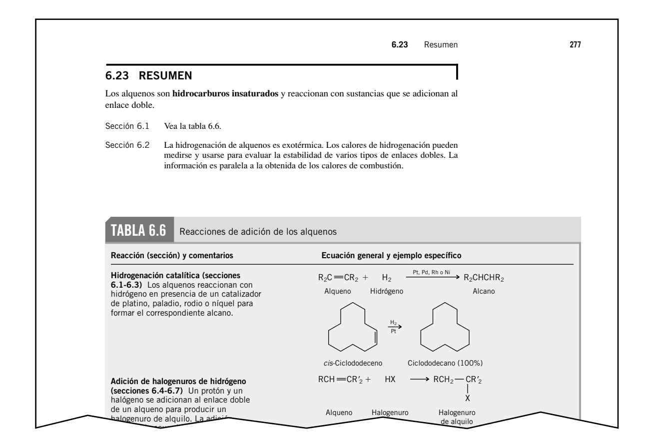
... sólo el enantiómero ... Un incentivo para desarrollar versiones enantioméricamente puras de los fármacos existentes consiste en que los nuevos métodos de producción que se requieren pueden hacerlos elegibles para quedar protegidos por patentes diferentes de las de los fármacos originales. Por tanto, la posición de monopolio temporal que las leyes de patentes ven como esencial para fomentar la innovación puede extenderse al transformar un fármaco quiral exitoso, pero racémico, en una versión enantioméricamente pura.

PROBLEMA 7.11

Tanto el naproxeno (antiinflamatorio) como el captopril (usado para el tratamiento de la hipertensión arterial) son fármacos sintéticos que se preparan y se venden como enantiómeros puros. Todos los centros de quiralidad (uno en el naproxeno y dos en el captopril) tienen la configuración *S*. Construya los modelos moleculares de ambos.

Naproxeno Captopril

- **¡NUEVO!** Se han agregado problemas al final del capítulo.
- **¡NUEVO!** Tabla 1.5: Un método sistemático para escribir estructuras de Lewis, y la tabla 1.6: Introducción a las reglas de resonancia, se modificaron respecto a las tablas de la quinta edición, que tuvieron buena aceptación, para hacer que fueran todavía más útiles a los alumnos al avanzar de la química general a la orgánica.
- Las tablas de resumen permiten al alumno un fácil acceso a un gran acopio de información, en un formato fácil de usar, y al mismo tiempo repasar información de capítulos anteriores.
- Los resúmenes de final del capítulo resaltan y consolidan todos los conceptos y reacciones importantes dentro de un capítulo.



6.23 Resumen 277

6.23 RESUMEN

Los alquenos son **hidrocarburos insaturados** y reaccionan con sustancias que se adicionan al enlace doble.

Sección 6.1 Vea la tabla 6.6.

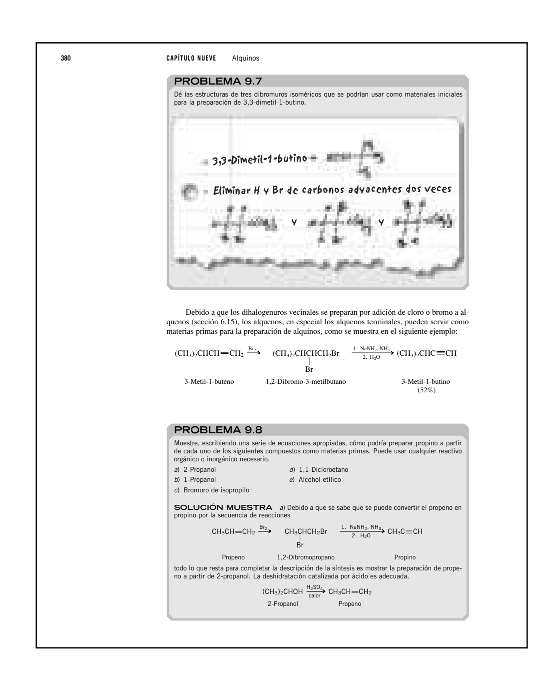
Sección 6.2 La hidrogenación de alquenos es exotérmica. Los calores de hidrogenación pueden medirse y usarse para evaluar la estabilidad de varios tipos de enlaces dobles. La información es paralela a la obtenida de los calores de combustión.

TABLA 6.6 Reacciones de adición de los alquenos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Hidrogenación catalítica (secciones 6.1-6.3) Los alquenos reaccionan con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, paladio, rodio o níquel para formar el correspondiente alcano.	$R_2C{=}CR_2 + H_2 \xrightarrow{\text{Pt, Pd, Rh o Ni}} R_2CHCHR_2$ (Alqueno, Hidrógeno, Alcano); *cis*-Ciclododeceno $\xrightarrow[Pt]{H_2}$ Ciclododecano (100%)
Adición de halogenuros de hidrógeno (secciones 6.4-6.7) Un protón y un halógeno se adicionan al enlace doble de un alqueno para producir un halogenuro de alquilo. La adición ...	$RCH{=}CR'_2 + HX \longrightarrow RCH_2{-}CR'_2X$ (Alqueno, Halogenuro, Halogenuro de alquilo)

Solución de problemas

- Se da importancia a estrategias y destrezas de solución de problemas en todo el libro. Se refuerza la comprensión, en forma continua, con problemas que aparecen dentro de las secciones acerca de los temas. Para muchos problemas se presentan soluciones de muestra, incluyendo algunos ejemplos de soluciones manuscritas por el autor.



380 CAPÍTULO NUEVE Alquinos

PROBLEMA 9.7

Dé las estructuras de tres dibromuros isoméricos que se podrían usar como materiales iniciales para la preparación de 3,3-dimetil-1-butino.

Debido a que los dihalogenuros vecinales se preparan por adición de cloro o bromo a alquenos (sección 6.15), los alquenos, en especial los alquenos terminales, pueden servir como materias primas para la preparación de alquinos, como se muestra en el siguiente ejemplo:

$$(CH_3)_2CHCH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} (CH_3)_2CHCH(Br)CH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} (CH_3)_2CHC{\equiv}CH$$

3-Metil-1-buteno; 1,2-Dibromo-3-metilbutano; 3-Metil-1-butino (52%)

PROBLEMA 9.8

Muestre, escribiendo una serie de ecuaciones apropiadas, cómo podría preparar propino a partir de cada uno de los siguientes compuestos como materias primas. Puede usar cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a) 2-Propanol
b) 1-Propanol
c) Bromuro de isopropilo
d) 1,1-Dicloroetano
e) Alcohol etílico

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Debido a que se sabe que se puede convertir el propeno en propino por la secuencia de reacciones

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} CH_3CH(Br)CH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} CH_3C{\equiv}CH$$

Propeno; 1,2-Dibromopropano; Propino

todo lo que resta para completar la descripción de la síntesis es mostrar la preparación de propeno a partir de 2-propanol. La deshidratación catalizada por ácido es adecuada.

$$(CH_3)_2CHOH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} CH_3CH{=}CH_2$$

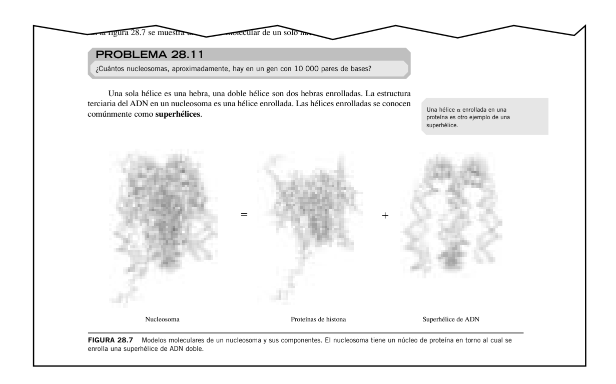
2-Propanol; Propeno

Me gusta mucho este método, que muestra la resolución de un problema a mano y sobre papel . . . los ejemplos refuerzan la lógica y describen el método de resolver problemas que yo trato de inculcar en mis alumnos . . . Creo que es bueno que los alumnos vean cómo deberían organizar en un papel la información presentada y los conceptos que conocen para resolver los problemas.

—John Barbaro,
Universidad de Florida, Gainesville

Aplicaciones en biología

- Además de cuatro capítulos que describen las biomoléculas (capítulos 25 a 28) con regularidad en todo el texto, y en los ensayos, aparecen aplicaciones en biología.
- El capítulo 28: *Nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos* hace patente el crecimiento explosivo de la base molecular de la genética.
- Numerosos ensayos en todo el texto resaltan las aplicaciones de la química orgánica en la biología.



En la figura 28.7 se muestra ... molecular de un solo ...

PROBLEMA 28.11

¿Cuántos nucleosomas, aproximadamente, hay en un gen con 10 000 pares de bases?

Una sola hélice es una hebra, una doble hélice son dos hebras enrolladas. La estructura terciaria del ADN en un nucleosoma es una hélice enrollada. Las hélices enrolladas se conocen comúnmente como **superhélices**.

Una hélice α enrollada en una proteína es otro ejemplo de una superhélice.

FIGURA 28.7 Modelos moleculares de un nucleosoma y sus componentes. El nucleosoma tiene un núcleo de proteína en torno al cual se enrolla una superhélice de ADN doble.

Programa de ilustraciones

- **¡NUEVO!** Se han agregado ilustraciones (realizadas a mano por el autor) a las soluciones de ejemplo en los problemas dentro del texto, para ayudar a los alumnos a hacer esquemas de sus trabajos.
- Los modelos moleculares hacen más accesible la química orgánica, y enriquecen la experiencia educativa de todos.
- Se integran modelos moleculares en el contenido para mostrar las propiedades clave con más claridad que sólo con palabras o fórmulas estructurales.
- Se incluyeron propiedades nodales de los orbitales, para mostrar este importante aspecto de la teoría de los enlaces.

Centro de aprendizaje en línea El centro de aprendizaje en línea de McGraw-Hill para *Organic Chemistry*, es un sitio Web detallado específico para el libro, que ofrece excelentes recursos, tanto para el profesor como para los alumnos. Este centro se adapta al libro *Organic Chemistry* de Carey. Los profesores tienen acceso a las figuras del texto en formato JPG; a preguntas específicas del texto en formato CPS eInstruction; a conferencias de muestra en PowerPoint; a animaciones y a muchas otras características.

Los alumnos pueden usar el Centro de aprendizaje en línea para estudiar de diversas maneras. Hay disponibles muchos auxiliares de aprendizaje para verificar la comprensión de los conceptos del capítulo; por ejemplo, preguntas ingeniosas, animaciones y tutoriales.



MATERIALES DE APOYO

Esta obra cuenta con interesantes complementos que fortalecen los procesos de enseñanza-aprendizaje, así como la evaluación de éstos. Mismos que se otorgan a profesores que adoptan este texto para sus cursos. Para obtener más información y conocer la política de entrega de estos materiales, contacte a su representante McGraw-Hill o envíe un correo electrónico a marketinghe@mcgraw-hill.com

RECONOCIMIENTOS

¡Auxilio! Los autores piden mucha ayuda porque necesitan mucha ayuda. Para agradecer a quienes ayudaron, inspiraron y dieron forma a esta edición, comenzaré con mis compañeros de McGraw-Hill: Kent Peterson, editor, Thomas Timp, editor sponsor; Shirley Oberbroeckling y Mary Hurley, editores senior de desarrollo, y Jodi Rhomberg, director del proyecto. Son un conjunto con talento y empuje, y es un placer trabajar con ellos.

Linda Davoli fue nuestra editora de copiado desde la cuarta edición. No se puede imaginar a alguien mejor.

Mary Reeg, investigadora fotográfica, tuvo la tarea, semejante a encontrar una aguja en un pajar, de localizar imágenes adecuadas de hierbas, bichos y demás insignificancias diversas, para dar vida a nuestras notas sobre los orígenes naturales de los compuestos orgánicos.

Varios investigadores dedicaron generosamente su tiempo a ayudarme a comprender y describir mejor ciertos temas. Robert E. Minto [Miami Univesity (Ohio)] proporcionó información actualizada sobre la biosíntesis de acetilenos. Raymond Chang (Williams College) y Robert G. Bryant (University of Virginia) criticaron la sección 6.11 "Termodinámica y equilibrios de adición-eliminación". También el profesor Bryant aclaró aspectos clave de las imágenes de resonancia magnética en el ensayo del capítulo 13 acerca de este tema. Como guía en los aspectos clínicos de ese ensayo, agradezco al Dr. Russel H. Swerdlow (Escuela de Medicina de la Universidad de Virginia). Thomas Gallager (James Madison University) agudizó la descripción de cómo funciona un FT-NMR. Eric Martz (Universidad de Masachusetts) creó el dibujo de la bicapa lípida en el capítulo 26.

Nuestra relación con Wavefunction, Inc. y con Warren Hehre, su fundador, que se inició desde la cuarta edición, continúa fructificando. Como siempre, Bob Atkins, mi amigo y colega, es la primera persona a quien consulto cuando necesito una opinión acerca de incluir un tema y cómo presentarlo.

Los comentarios recibidos de una cantidad excepcionalmente grande de profesores de química orgánica ayudaron en especial a desarrollar esta edición. Agradezco especialmente a los participantes en los simposia McGraw-Hill de química orgánica, efectuados durante el verano de 2000 y el otoño de 2004, por su percepción de las necesidades de los profesores de química orgánica.

Los revisores de las listas siguientes examinaron la sexta edición de diversas maneras: compartiendo ideas sobre su mejora, ayudando a afinar el manuscrito, dirigiendo las nuevas ilustraciones y revisando los medios, incluyendo los dibujos animados y el Centro de aprendizaje en línea.

Rudy Abramovitch, *Clemson University*
Neil Allison, *University of Arkansas*
Niels H. Andersen, *University of Washington*
Jon C. Antilla, *University of Mississippi*
Thurston E. Banks, *Tennessee Technological University*
John Barbaro, *University of Florida*
David B. Berkowitz, *University of Nebraska*
Stuart R. Berryhill, *California State University—Long Beach*
Helen E. Blackwell, *University of Wisconsin—Madison*
Robert S. Bly, *University of South Carolina*
Ned B. Bowden, *University of Iowa*
Stephen Branz, *San José State University*
Lawrence E. Brown, *Appalachian State University*
Philip A. Brown, *North Carolina State University*
Richard A. Bunce, *Oklahoma State University*
Paul Buonora, *California State University—Long Beach*
Kevin L. Caran, *James Madison University*
Barry A. Coddens, *Northwestern University*
David M. Collard, *Georgia Institute of Technology*
Robert S. Coleman, *Ohio State University*
J. Ricky Cox, *Murray State University*
Thorsten Dieckmann, *University of California—Davis*
Matthew R. Dintzner, *DePaul University*
Ralph Dougherty, *Florida State University*
Norma Dunlap, *Middle Tennessee State University*
John Michael Ferguson, *University of Central Oklahoma*
Steven A. Fleming, *Brigham Young University*
Maryam Foroozesh, *Xavier University of Louisiana*
David L. Gallaher, *Carlow College*
Ralph C. Gatrone, *Virginia State University*
Rainer Glaser, *University of Missouri*
Galina Z. Goloverda, *Xavier University of Louisiana*
Neena Grover, *Colorado College*
Ben Gung, *Miami University*
Christopher M. Hadad, *Ohio State University*
Dennis Hall, *University of Alberta*
Scott T. Handy, *SUNY—Binghamton*
David C. Hawkinson, *University of South Dakota*
James W. Hershberger, *Miami University (Ohio)*
Gene A. Hiegel, *California State University—Fullerton*
Tamera S. Jahnke, *Southwest Missouri State University*
Ahamindra Jain, *University of California—Berkeley*
David M. Johnson, *University of Texas at San Antonio*
J. A. Kampmeir, *University of Rochester*
Bob Kane, *Baylor University*

Akira Kawamura, *Hunter College—CUNY*
Charles A. Kingsbury, *University of Nebraska—Lincoln*
Eugene A. Kline, *Tennessee Technological University*
Michael R. Korn, *Texas State University—San Marcos*
Grant R. Krow, *Temple University*
John T. Landrum, *Florida International University*
Joseph Laudesberg, *Adelphi University*
Brian E. Love, *East Carolina University*
Todd L. Lowary, *University of Alberta*
Frederick A. Luzzio, *University of Louisville*
Ronald Magid, *University of Tennessee—Knoxville*
Michael Maguire, *Wayne State University*
Elahe Mahdavian, *Louisiana State University—Shreveport*
Robert E. Maleczka, Jr., *Michigan State University*
Eugene A. Mash, Jr., *University of Arizona*
Barbara J. Mayer, *California State University—Fresno*
John McCormick, *University of Missouri—Columbia*
Scott E. McKay, *Central Missouri State University*
Brian J. McNelis, *Santa Clara University*
Keith T. Mead, *Mississippi State University*
Barbara Migaj, *Grant MacEwan College*
Kevin P. C. Minbiole, *James Madison University*
Dillip K. Mohanty, *Central Michigan University*
Jeffrey Moore, *University of Illinois*
Dallas G. New, *University of Central Oklahoma*
Olivier Nicaise, *Saint Louis University*
Jacqueline A. Nikles, *University of Alabama at Birmingham*
Anne B. Padias, *University of Arizona*
Richard Pagni, *University of Tennessee*
Daniel R. Palleros, *University of California—Santa Cruz*
Edward J. Parish, *Auburn University*
Jon R. Parquette, *Ohio State University*
Timothy E. Patten, *University of California—Davis*
Eric V. Patterson, *Truman State University*
Matt A. Peterson, *Brigham Young University*
Charles U. Pittman, Jr., *Mississippi State University*
Matthew Platz, *Ohio State University*
Suzanne T. Purrington, *North Carolina State University*
Kevin J. Quinn, *College of the Holy Cross*
Suzanne Ruder, *Virginia Commonwealth University*
Thomas R. Ruttledge, *Ursinus College*
Roseann K. Sachs, *Messiah College*
Brian Salvatore, *Louisiana State University—Shreveport*
Kirk S. Schanze, *University of Florida*
William R. Shay, *University of North Dakota*
Robert F. Standaert, *University of Illinois at Chicago*
Richard Steiner, *University of Utah*
John W. Taylor, *Rutgers University*
Richard E. Thompson, *Louisiana State University—Shreveport*
Heidi R. Vollmer-Snarr, *Brigham Young University*
George H. Wahl, Jr., *North Carolina State University*
Binghe Wang, *Georgia State University*
Barbara J. Whitlock, *University of Wisconsin—Madison*
Howard Whitlock, *University of Wisconsin—Madison*
Jane E. Wissinger, *University of Minnesota*
Cong-Gui Zhao, *University of Texas at San Antonio*

Los revisores de las ediciones anteriores me hicieron muchas sugerencias y me dieron nuevas ideas constructivas, y también invaluables consejos. Gracias y aprecio especiales a quienes revisaron el texto en el pasado:

Chris Abelt, *William & Mary*
David Adams, *University of Massachusetts—Amherst*
Sheila Adanus, *Providence College*
Rigoberto C. Advincula, *University of Alabama—Birmingham*
Carol P. Anderson, *University of Connecticut—Groton*
D. Timothy Anstine, *Northwest Nazarene University*
Cindy Applegate, *University of Colorado—Colorado Springs*
Mark Arant, *University of Louisiana—Monroe*
Lisa R. Arnold, *South Georgia College*
Jeffrey B. Arterburn, *New Mexico State University—Las Cruces*
William F. Bailey, *University of Connecticut*
Satinder Bains, *Arkansas State University—Beebe*
Dave Baker, *Delta College*
George C. Bandik, *University of Pittsburgh*
John Barbaro, *University of Alabama—Birmingham*
John Barbas, *Valdosta State University*
Bal Barot, *Lake Michigan College*
John Bellefeuille, *Texas A & M University—College Station*
John Benson, *Ridgewater College*
David E. Bergbreiter, *Texas A & M University—College Station*
Thomas Berke, *Brookdale Community College*
K. Darrell Berlin, *Oklahoma State University—Stillwater*
Chris Bernhardt, *Greensboro College*
Narayan G. Bhat, *University of Texas—Pan American*
Pradip K. Bhowmik, *University of Nevada—Las Vegas*
Joseph F. Bieron, *Canisius College*
T. Howard Black, *Eastern Illinois University*
Salah M. Blaih, *Kent State University—Trumbull Campus*
Erich C. Blossey, *Rollins College—Winter Park*
John Bonte, *Clinton Community College*
Eric Bosch, *Southwest Missouri State*
Peter H. Boyle, *Trinity College*
R. Bozak, *California State University—Hayward*
Lynn Bradley, *The College of New Jersey*
Andrew R. Bressette, *Berry College*
Patricia A. Brletic, *Washington & Jefferson College*
David Brook, *University of Detroit Mercy*
Edward Brown, *Lee University*

Carl Bumgardner, *North Carolina State University*
Paul Buonora, *University of Scranton*
Kevin Burgess, *Texas A & M University—College Station*
Sybil K. Burgess, *University of North Carolina—Wilmington*
Magnus Campbell, *Lansing Community College*
Suzanne Carpenter, *Armstrong Atlantic State University*
Jin K. Cha, *University of Alabama—Tuscaloosa*
Jeff Charonnat, *California State University—Northridge*
Dana Chatellier, *University of Delaware*
Clair J. Cheer, *San Jose State University*
John C. Cochran, *Colgate University*
Don Colborn, *Missouri Baptist College*
Rob Coleman, *Ohio State University*
Wheeler Conover, *Southeast Community College*
Wayne B. Counts, *Georgia Southwestern State University*
Brian E. Cox, *Cochise College—Sierra Vista*
Thomas D. Crute, *Augusta State University*
Timothy P. Curran, *College of the Holy Cross*
S. Todd Deal, *Georgia Southern University*
Gary DeBoer, *Le Tourneau University*
Max Deinzer, *Oregon State University*
Leslie A. Dendy, *University of New Mexico—Los Alamos*
Ray Di Martini, *NYC Technical College*
Charles Dickson, *Catawba Valley Community College*
Edward Dix, *Assumption College*
Ajit S. Dixit, *A B Technical Community College*
Marvin Doerr, *Clemson University*
Charles M. Dougherty, *Lehman College*
Veljko Dragojlovic, *MST Nova Southeastern University*
Karen Walte Dunlap, *Sierra College*
Stella Elakovich, *University of Southern Mississippi—Hattiesburg*
Janice Ems-Wilson, *Valencia Community College—West Campus*
Dorothy N. Eseonu, *Virginia Union University*
Michael F. Falcetta, *Anderson University*
Mitchell Fedak, *Community College Allegheny County*
K. Thomas Finley, *SUNY—Brockport*
Jan M. Fleischer, *The College of New Jersey*
Malcolm Forbes, *University of North Carolina*
Laura Lowe Furge, *Kalamazoo College*
Ana M. Gaillat, *Greenfield Community College*
Roy Garvey, *North Dakota State University—Fargo*
Edwin Geels, *Dordt College*
Graeme C. Gerrans, *University of Virginia*
Mary S. Gin, *University of Illinois*
Ted Gish, *St. Mary's College*
Rainer Glaser, *University of Missouri*
Brett Goldston, *North Seattle Community College*
Manuel Grande, *Universidad de Salamanca*
Gary Gray, *University of Minnesota*
Gamini Gunawardena, *Utah Valley State College—Orem*
Sapna Gupta, *Park University—Parkville*
Frank Guziec, *Southwestern University*
Kevin P. Gwaltney, *Bucknell University*
Christopher Hadad, *Ohio State University*
Midge Hall, *Clark State Community College*
Philip D. Hampton, *University of New Mexico—Albuquerque*
Carol Handy, *Portland Community College—Sylvania*
Ryan Harden, *Central Lakes College*
Kenn Harding, *Texas A & M*
Steve Hardinger, *University of California—Los Angeles*
J. Howard Hargis, *Auburn University*
Sidney Hecht, *University of Virginia*
Carl Heltzel, *Transylvania University*
Alvan Hengge, *Utah State University—Logan*
Reza S. Herati, *Southwest Missouri State University*
James R. Hermanson, *Wittenberg University*
Paul Higgs, *Barry University*
Brian Hill, *Bryan College*
Richard W. Holder, *University of New Mexico—Albuquerque*
Robert W. Holman, *Western Kentucky University*
Gary D. Holmes, *Butler County Community College*
Roger House, *Moraine Valley College*
William C. Hoyt, *St. Joseph's College*
Jeffrey Hugdahl, *Mercer University—Macon*
Lyle Isaacs, *University of Maryland*
T. Jackson, *University of South Alabama—Mobile*
George F. Jackson, *University of Tampa*
Richard Jarosch, *University of Wisconsin—Sheboygan*
Ronald M. Jarret, *College of the Holy Cross*
George T. Javor, *Loma Linda University School of Medicine*
John Jefferson, *Luther College*
Anton Jensen, *Central Michigan University*
Teresa Johnson, *Bevill State Community College—Sumiton*
Todd M. Johnson, *Weber State University*
Graham Jones, *Northeastern University*
Taylor B. Jones, *The Masters College*
Robert O. Kalbach, *Finger Lakes Community College*
John W. Keller, *University of Alaska—Fairbanks*
Floyd W. Kelly, *Casper College*
Dennis Kevill, *Northern Illinois University*
Tony Kiessling, *Wilkes University*
Charles Kingsbury, *University of Nebraska*
Lynn M. Kirms, *Southern Oregon University*
Susan Klein, *Manchester College*
Beata Knoedler, *Springfield College in Illinois*
Albert C. Kovelesky, *Limestone College*
Lawrence J. Krebaum, *Missouri Valley College*
Paul J. Kropp, *University of North Carolina*
Mahesh K. Lakshman, *University of North Dakota*

Andrew Langrehr, *Jefferson College*
Elizabeth M. Larson, *Grand Canyon University*
Melanie J. Lesko, *Texas A & M University—Galveston*
Nicholas Leventis, *University of Missouri—Rolla*
Brian Love, *East Carolina University*
John Lowbridge, *Madisonville Community College*
Rachel Lum, *Regis University*
Raymond Lutz, *Portland State University*
Elahe Mahdavian, *South Carolina State University*
William Mancini, *Paradise Valley Community College*
Alan P. Marchand, *University of North Texas*
David F. Maynard, *California State University—San Bernardino*
John McCormick, *University of Missouri—Columbia*
Alison McCurdy, *Harvey Mudd College*
Nancy McDonald, *Athens State University*
Michael B. McGinnis, *Georgia College and State University*
Harold T. McKone, *St. Joseph College*
Ed McNelis, *New York Univesity*
Tyler D. McQuade, *Cornell University*
Jerrold Meinwald, *Cornell University*
David Mendenhall, *Michigan Technology University*
K. Troy Milliken, *Broward Community College—North*
Qui-chee Mir, *Pierce College—Puyallup*
Anthony A. Molinero, *State University College—Potsdam SUNY*
Gary Mong, *Columbia Basin College*
Cary Morrow, *University of New Mexico*
Mel Mosher, *Missouri Southern College*
Richard Musgrave, *St. Petersburg Junior College—St. Petersburg*
Jennifer Muzyka, *Centre College of Kentucky*
David Myers, *Simons Rock College*
Richard Narske, *Augustana College*
Thomas A. Newton, *University of Southern Maine—Portland*
Maria Ngu-Schwe, *Southern University—Baton Rouge*
Olivier Nicaise, *St. Louis University*
Bradley Norwood, *Coastal Carolina University*
George O'Doherty, *University of Minnesota*
Thomas O'Hare, *Willamette University*
Kimberly A. Opperman, *Erskine College*
Oladayo Oyelola, *Lane College*
Anne Padias, *University of Arizona*
Michael J. Panigot, *Arkansas State University*
E. P. Papadopoulos, *University of New Mexico—Albuquerque*
Edward J. Parish, *Auburn University—Auburn*
Cyril Parkanyi, *Florida Atlantic University—Boca Raton*
G. Anthony Parker, *Seton Hill/St. Vincent's College*
Abby Parrill, *University of Memphis*
Gitendra Paul, *Ohio University—Athens*
Donald R. Paulson, *California State University—Los Angeles*
David Peitz, *Wayne State College*
Thomas C. Pentecost, *Aims Community College—Main Campus*
Phillip J. Persichini III, *University of Minnesota—Duluth*
Gary O. Pierson, *Central State University*
Suzette Polson, *Kentucky State University*
Steve Pruett, *Jefferson Community College*
Ann Randolph, *Rosemont College*
Casey Raymond, *Kent State University*
Preston Reeves, *Texas Lutheran College*
Jill Rehmann, *St. Joseph's College*
Thomas Reitz, *Bradford College*
Mitchell A. Rhea, *Pensacola Junior College*
Stacia Rink, *Pacific Lutheran University*
Randall E. Robinson, *Luther College*
Harold R. Rogers, *California State University—Fullerton*
Ellen Roskes, *Villa Julie College*
Thomas Russo, *Jacksonville University*
Thomas Ruttledge, *Ursinus College*
Vyacheslav V. Samoshin, *University of the Pacific*
Susan M. Schelble, *University of Colorado—Denver*
Judith E. Schneider, *SUNY—Oswego*
Keith Schray, *Lehigh University*
Allen J. Scism, *Central Missouri State University*
John Searle, *College of San Mateo*
Alexander Seed, *Kent State University*
William R. Shay, *University of North Dakota*
Dale F. Shellhamer, *Point Loma University*
Angela Rap Sherman, *College of Notre Dame of Maryland*
Barry R. Sickles, *Durham Technical Community College*
Jack Sidler, *Mansfield University*
Steven B. Silbering, *CUNY York College*
Phil Silberman, *Scottsdale Community College*
Eric E. Simanek, *Texas A & M University—College Station*
Carmen M. Simone, *Casper College*
Bradley Smith, *University of Notre Dame*
Cynthia Somers, *Red Rocks Community College*
Melinda M. Sorenson, *University of Louisiana—Lafayette*
Tami Spector, *University of San Francisco*
Gary O. Spessard, *St. Olaf College*
Richard Steiner, *University of Utah—Salt Lake City*
James D. Stickler, *Allegheny College of Maryland*
Heinz Stucki, *Kent State University*
Sam Subramania, *Miles College*
Sam Sun, *Norfolk State University*
Paris Svoronos, *Queensborough Community College*
Erach R. Talaty, *Wichita State University*
Jamal Tayh, *Scott Community College—Bettendorf*
Richard T. Taylor, *Miami University—Oxford*
Stephen S. Templin, *Cardinal Stritch University*
Patricia C. Thorstenson, *University of the District of Columbia*
Tammy Tiner, *Texas A & M University*
Tony Toste, *Southwest Missouri State University*
Denise Tridle, *Highland Community College*
Eric Trump, *Emporia State University*
F. Warren Villaescusa, *Our Lady of the Lake University*

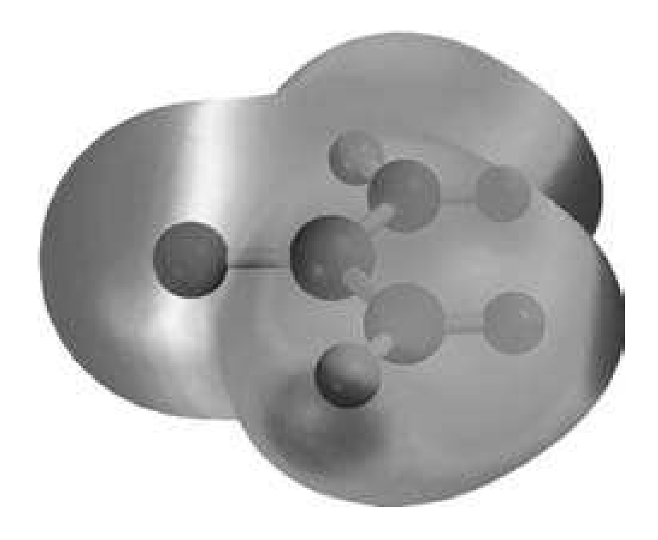
Paul Vorndam, *University of Southern Colorado*
J. S. Walia, *Loyola University—New Orleans*
George H. Wahl, *North Carolina State University*
William A. Wallace, *Barton College*
Chad Wallace, *Asbury College*
Carl C. Wamser, *Portland State University*
Steven P. Wathan, *Siena Heights University*
Paul L. Weber, *Briar Cliff College*
Sonia C. Weeks, *Shaw University*
Lyle D. Wescott, *Christian Brothers University*
Craig A. Wesolowski, *University of Central Arkansas*
Kraig Wheeler, *Delaware State University*
David Wiedenfeld, *University of North Texas*
Larry Wiginton, *Clarendon College*
Carrie Wolfe, *Union College*
Thomas G. Wood, *College Misericordia*
Mali Yin, *Sarah Lawrence College*
Viktor Zhdankin, *University of Minnesota—Duluth*
Hans Zimmer, *University of Cincinnati—Cincinnati*

Jill, mi esposa, nuestros hijos Andy, Bob y Bill, así como mi nuera Tanseem, me animaron. Nuestros nietos Riyad y Ava nos inspiraron. Todo lo anterior se suma.

—Francis A. Carey



Química orgánica



Introducción

La raíz de toda la ciencia es nuestra insaciable curiosidad acerca de nosotros y de nuestro mundo. Nos maravillamos, como nuestros ancestros hace miles de años, cuando las luciérnagas resplandecen en una noche de verano. Los colores y los olores de la naturaleza mandan sutiles mensajes de una variedad infinita. Con los ojos vendados sabemos si estamos en un bosque de pinos o cerca de la playa. Nos maravillamos. Y preguntamos ¿cómo produce su luz la luciérnaga? ¿Cuáles son las sustancias que caracterizan la fragancia del bosque de pinos? ¿Qué sucede cuando las hojas verdes del verano cambian a rojo, naranja y dorado en el otoño?

LOS ORÍGENES DE LA QUÍMICA ORGÁNICA

Como una de las herramientas que impulsaron una mayor comprensión de nuestro mundo, la ciencia de la química, que es el estudio de la materia y los cambios que sufre, se desarrolló lentamente, hasta cerca del final del siglo XVIII. Por esa época, en relación con sus estudios sobre la combustión, Antoine Laurent Lavoisier, noble francés, señaló los indicios que demostraban cómo se podrían determinar las composiciones químicas, identificando y midiendo las cantidades de agua, dióxido de carbono y demás materiales producidos cuando diversas sustancias se quemaban al aire. En tiempos de los estudios de Lavoisier, se estaban estableciendo dos ramas de la química. Una se ocupaba de la materia obtenida de fuentes naturales y vivas, y se llamó *química orgánica*. La otra se dedicaba a las sustancias derivadas de materia inerte, minerales, y cosas por el estilo. Se le llamó *química inorgánica*. Pronto los análisis de la combustión establecieron que los compuestos derivados de fuentes naturales contenían carbono, y al final surgió una nueva definición de la química orgánica: la *química orgánica es el estudio de los compuestos de carbono*. Esta es la definición que todavía seguimos usando.

BERZELIUS, WÖHLER Y EL VITALISMO

En la transición del siglo XVIII al XIX, Jöns Jacob Berzelius surgió como uno de los principales científicos de su generación. Berzelius, cuyos antecedentes eran de medicina, tenía amplios intereses, e hizo numerosas contribuciones en distintos campos de la química. Fue él quien, en 1807, acuñó el término “química orgánica” para el estudio de compuestos derivados de fuentes naturales. Berzelius, como casi todos en esa época, era partidario de la doctrina llamada vitalismo. El **vitalismo** sostenía que los sistemas vivientes poseían una “fuerza vital” que no tenían los sistemas no vivientes. Se creía que los compuestos derivados de fuentes naturales (orgánicas) eran fundamentalmente distintos de los compuestos inorgánicos; se creía que se podían sintetizar los compuestos inorgánicos en el laboratorio, pero no los compuestos orgánicos; al menos a partir de materiales inorgánicos.

En el artículo “Wöhler and the Vital Force”, del número de *Journal of Chemical Education* de marzo de 1957, pp. 141-142, se describe cómo afectó el experimento de Wöhler la doctrina del vitalismo. Una crónica más reciente de la importancia del trabajo de Wöhler, aparece en el número de septiembre de 1996, de la misma revista (pp. 883-886).

En 1823, Friedrich Wöhler, quien acababa de terminar sus estudios de medicina en Alemania, viajó a Estocolmo para estudiar con Berzelius. Un año después, Wöhler aceptó un puesto de profesor e investigador de química en Berlín. Progresó en una carrera notable, casi toda ella en la Universidad de Göttingen, pero se le recuerda mejor por un breve trabajo que publicó en 1828. Notó que al evaporar una solución acuosa de cianato de amonio, obtuvo “cristales incoloros, transparentes, con frecuencia de más de una pulgada de largo,” que no eran de cianato de amonio, sino de urea,

$$\underset{\substack{\text{Cianato de amonio}\\ \text{(un compuesto inorgánico)}}}{NH_4{}^{+\,-}OCN} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Urea}\\ \text{(un compuesto orgánico)}}}{O{=}C(NH_2)_2}$$

La transformación que observó Wöhler fue una en la que una sal *inorgánica*, el cianato de amonio, se convertía en urea, una sustancia *orgánica* muy conocida, que ya había sido aislada de la orina. Hoy se reconoce que este experimento fue un acontecimiento científico, el primer paso para desbancar a la filosofía del vitalismo. Aunque la síntesis de un compuesto orgánico en el laboratorio, por Wöhler, a partir de materiales inorgánicos, conmovió hasta sus cimientos al dogma del vitalismo, no fue desplazado de la noche a la mañana. Wöhler no hizo demostraciones extravagantes acerca de la relación de su descubrimiento con la teoría vitalista; pero la suerte estaba echada, y durante la siguiente generación, la química orgánica superó al vitalismo.

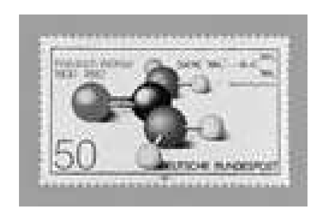
Lo que pareció excitar en especial a Wöhler y a su mentor Berzelius respecto a este experimento tenía muy poco que ver con el vitalismo. A Berzelius le interesaban casos en los que dos materiales claramente distintos tuvieran la misma composición elemental, e inventó el término **isomería** para definirlos. El hecho de que un compuesto inorgánico (el cianato de amonio) de fórmula CH_4N_2O se pudiera transformar en un compuesto orgánico (urea) de la misma fórmula molecular, era un importante caso del concepto de isomería.



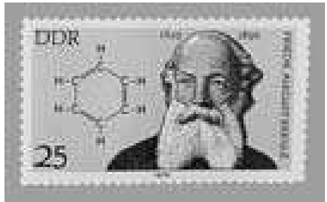
Lavoisier, retratado en una estampilla postal francesa de 1943.



Una estampilla sueca, de 1979, en honor de Berzelius.



Esta estampilla alemana muestra un modelo molecular de la urea, y fue emitida en 1982, para conmemorar el centésimo aniversario de la muerte de Wöhler. La figura que abre este capítulo de introducción, también es un modelo de la urea.



En una estampilla alemana de 1968 se combina un dibujo de la estructura del benceno con un retrato de Kekulé.

LA TEORÍA ESTRUCTURAL

Del concepto de isomería parten los orígenes de la **teoría estructural**, la idea de que un arreglo preciso de átomos define a una sustancia. El cianato de amonio y la urea son compuestos distintos, porque tienen diferentes estructuras. Hasta cierto grado, la teoría estructural era un concepto cuyo turno había llegado. Sin embargo, destacan tres científicos que propusieron, en forma independiente, los elementos de la teoría estructural: August Kekulé, Archibald S. Couper y Alexander M. Butlerov.

Es algo extraño que los primeros conocimientos de August Kekulé, en la Universidad de Giessen, fueran los de un estudiante de arquitectura. La contribución de Kekulé a la química está en su descripción de la arquitectura de las moléculas. En el trabajo de Kekulé se repiten dos temas: la evaluación crítica de la información experimental, y tratar de visualizar las moléculas como conjuntos particulares de átomos. Las propiedades esenciales de la teoría de Kekulé, desarrolladas y presentadas durante su docencia en Heidelberg en 1858, eran que el carbono formaba cuatro enlaces, normalmente, y que tenía la capacidad de enlazarse con otros carbonos, para formar largas cadenas. Eran posibles los isómeros, porque la misma composición elemental (por ejemplo, la fórmula molecular CH_4N_2O común para el cianato de amonio y la urea) se adapta a más de un patrón de átomos y enlaces.

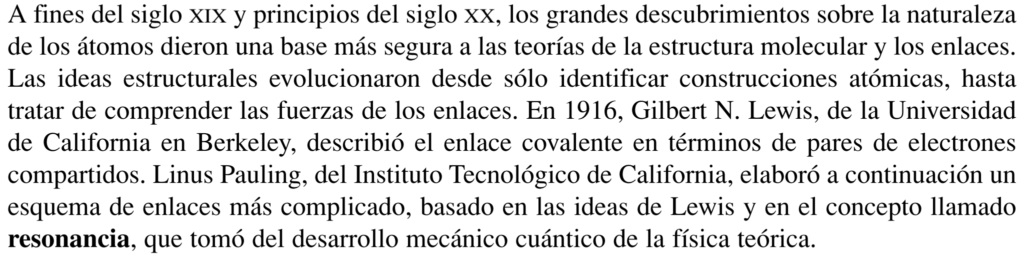
Poco después, pero en forma independiente de Kekulé, Archibald S. Couper, escocés que trabajaba en el laboratorio de Charles-Adolphe Würtz, en la Escuela de Medicina de París, y Alexander Butlerov, químico ruso en la Universidad de Kazán, propusieron teorías parecidas.

La Universidad de Kazán fue morada de varios químicos orgánicos prominentes del siglo XIX. Sus contribuciones se reconocen en dos artículos publicados en enero y febrero de 1994, del *Journal of Chemical Education* (pp. 39-42 y 93-98).

TEORÍAS ELECTRÓNICAS DE LA ESTRUCTURA Y LA REACTIVIDAD



Linus Pauling, retratado en este timbre del Alto Volta, de 1977. Las fórmulas químicas representan las dos formas de resonancia del benceno, y la explosión al fondo simboliza los esfuerzos de Pauling para limitar las pruebas de armas nucleares.



A fines del siglo XIX y principios del siglo XX, los grandes descubrimientos sobre la naturaleza de los átomos dieron una base más segura a las teorías de la estructura molecular y los enlaces. Las ideas estructurales evolucionaron desde sólo identificar construcciones atómicas, hasta tratar de comprender las fuerzas de los enlaces. En 1916, Gilbert N. Lewis, de la Universidad de California en Berkeley, describió el enlace covalente en términos de pares de electrones compartidos. Linus Pauling, del Instituto Tecnológico de California, elaboró a continuación un esquema de enlaces más complicado, basado en las ideas de Lewis y en el concepto llamado **resonancia**, que tomó del desarrollo mecánico cuántico de la física teórica.

Una vez que los químicos llegaron a apreciar los principios fundamentales del enlace, el siguiente paso lógico fue comprender cómo sucedían las reacciones químicas. Entre los primeros dedicados a este campo destacaron dos químicos orgánicos británicos: Sir Robert Robinson y Sir Christopher Ingold. Ambos tenían varios puestos docentes; Robinson pasó la mayor parte de su carrera en Oxford, mientras que Ingold estaba en la University College, de Londres.

Robinson, a quien le interesó principalmente la química de los productos naturales, tenía una mente clara y captaba la teoría en forma penetrante. Pudo tomar los elementos básicos de las teorías estructurales de Lewis y aplicarlos a las transformaciones químicas, al sugerir que se puede comprender un cambio químico si uno se enfoca en los electrones. De hecho, Robinson analizó las reacciones orgánicas examinando los electrones, y comprendió que los átomos se movían, porque eran arrastrados por la transferencia de electrones. Ingold aplicó los métodos cuantitativos de la fisicoquímica al estudio de las reacciones orgánicas, para comprender mejor la secuencia de los eventos, el **mecanismo** por el que una sustancia orgánica se convierte en un producto, bajo un conjunto dado de condiciones.

Nuestra comprensión actual de los mecanismos de reacción elementales es bastante buena. La mayor parte de las reacciones fundamentales de la química orgánica se ha examinado hasta el grado de tener una imagen relativamente clara de los compuestos intermediarios que se forman durante el paso de las materias iniciales hasta los productos. Por otra parte, la extensión de los principios del mecanismo a reacciones que suceden en sistemas vivos, es un campo en el que permanecen sin contestar una gran cantidad de preguntas importantes.

LA INFLUENCIA DE LA QUÍMICA ORGÁNICA

Las culturas antiguas conocían y usaban muchos compuestos orgánicos. Casi cada sociedad humana conocida ha fabricado y usado bebidas que contienen alcohol etílico, y ha observado la formación de ácido acético al transformarse el vino en vinagre. Las antiguas civilizaciones chinas (de 2500 a 3000 A.C.) usaron extensamente materiales naturales para tratar enfermedades, y preparaban un medicamento llamado *ma huang* a partir de extractos de hierbas. Este medicamento era un estimulante, y aumentaba la presión sanguínea. Hoy sabemos que contiene efedrina, compuesto orgánico de estructura y actividad fisiológica parecidas a la adrenalina; esta última es una hormona que secretan las glándulas adrenales. Casi todos los fármacos que hoy se recetan para el tratamiento de enfermedades son compuestos orgánicos; algunos de ellos se obtienen de fuentes naturales, y muchos otros son los productos de la química orgánica sintética.



El descubridor de la penicilina, Sir Alexander Fleming, ha aparecido en dos estampillas. Esta, húngara de 1981, ilustra un retrato de Fleming y también una fórmula estructural de la penicilina.

Desde 2500 A.C. en India, se usaba índigo para teñir telas de color azul profundo. Los primeros fenicios descubrieron que el púrpura de Tiro, un colorante de gran valor, se podía extraer de un caracol marino del Mediterráneo. La belleza del color y su escasez hicieron del púrpura el color de la realeza. La disponibilidad de colorantes sufrió un cambio abrupto en 1856, cuando William Henry Perkin, estudiante de 18 años, descubrió por accidente una forma sencilla de preparar un colorante púrpura profundo, que llamó *mauveína*, a partir de extractos de alquitrán de hulla. Esto dio origen a una búsqueda de otros colorantes sintéticos, y forjó un eslabón permanente entre la industria y la investigación química.

La industria de las fibras sintéticas, tal como la conocemos, comenzó en 1928, cuando E. I. Du Pont de Nemours & Company llamó al profesor Wallace H. Carothers, de la Universidad de Harvard, para dirigir su departamento de investigación. En pocos años, Carothers y sus colaboradores habían producido el *nailon*, la primera fibra sintética, y el *neopreno*, un sustituto del hule. Las fibras sintéticas y los elastómeros son productos de importantes industrias contemporáneas, con una influencia económica mucho mayor que todo lo que podía imaginarse a mediados de los años 1920.

Para conocer más acerca del púrpura de Tiro, vea el artículo “Indigo and Tyran Purple – In Nature and in the Lab”, en el número de noviembre de 2001, de la revista *Journal of Chemical Education* (pp. 1442-1443)

LAS COMPUTADORAS Y LA QUÍMICA ORGÁNICA

Una conocida clasificación de las ciencias pone a la química entre la física, que es muy matemática, y la biología, que es muy descriptiva. Entre las subdisciplinas de la química, la orgánica es menos matemática que descriptiva, porque subraya los aspectos cualitativos de la estructura molecular, las reacciones y las síntesis. Las primeras aplicaciones de las computadoras en química aprovecharon el “procesador de números” de las computadoras principales, para analizar datos y efectuar cálculos relacionados con los aspectos más cuantitativos de la teoría de los enlaces. En fecha más reciente, los químicos orgánicos han encontrado que las posibilidades gráficas de las computadoras personales están bien adaptadas para visualizar una molécula como objeto tridimensional, y evaluar su capacidad de interacción con otra molécula. Dada una biomolécula de estructura conocida, una proteína, por ejemplo, y un fármaco que actúa sobre ella, los programas de modelado molecular pueden evaluar las diversas formas en que los dos pueden interaccionar entre sí. Esos estudios pueden dar información sobre el mecanismo de acción del fármaco, y guiar el desarrollo de nuevos fármacos de mayor eficacia.

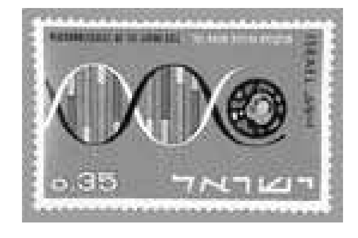
La influencia de las computadoras sobre la práctica de la química orgánica es un desarrollo reciente, y se mencionará muchas veces en los capítulos siguientes.



Muchos países han celebrado a su industria química con timbres postales. Ésta fue emitida por Argentina en 1971.

DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES

Una de las cosas que más contribuyó al crecimiento de la química orgánica durante el último siglo fue la accesibilidad a materias primas poco costosas. El petróleo y el gas natural proporcionan los materiales de construcción de moléculas más grandes. De los productos petroquímicos proviene la asombrosa variedad de materiales que enriquecen nuestras vidas: muchos



Una doble hélice de ADN, representada en una estampilla emitida por Israel en 1964.

fármacos, plásticos, fibras sintéticas, películas y elastómeros se fabrican partiendo de las sustancias orgánicas obtenidas del petróleo. Al entrar en una época de fuentes inadecuadas y en contracción, el uso que demos al petróleo será determinante en la clase de sociedad que tendremos. Las fuentes alternas de energía, en especial para el transporte, permitirán que una mayor fracción del limitado petróleo disponible sea convertida en productos petroquímicos, en lugar de quemarse en los motores de los automóviles. A un nivel más fundamental, los científicos de la industria química están tratando de inventar formas de usar el dióxido de carbono como fuente de carbono en la producción de moléculas orgánicas.

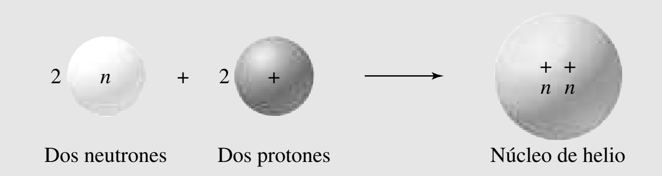
Muchos de los procesos más importantes en la industria química se llevan a cabo en presencia de catalizadores. Los **catalizadores** aumentan la velocidad de determinada reacción química, pero no se consumen en ella. Al buscar nuevos catalizadores, podemos aprender mucho de la **bioquímica**, el estudio de las reacciones químicas que se efectúan en los organismos vivos. Todas esas reacciones fundamentales son catalizadas por enzimas. Es común que los aumentos de velocidad sean de varios millones de veces, al comparar una reacción catalizada por enzimas con la misma, efectuada en ausencia de ellas. Muchas enfermedades son resultado de deficiencias enzimáticas específicas que interfieren con el metabolismo normal. En el análisis final, el tratamiento efectivo de las enfermedades requiere comprender los procesos biológicos a nivel molecular: cuál es el sustrato, cuál es el producto, y cuál es el mecanismo por el cual el sustrato se transforma en el producto. Se han hecho enormes avances en la comprensión de los procesos biológicos. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas vivos, sólo hemos rascado la superficie de este fascinante campo de estudio.

Se han dado pasos espectaculares en genética, durante los últimos años. Aunque en general se le considera una rama de la biología, cada vez se estudia más la genética al nivel molecular, por científicos con preparación de químicos. Las técnicas de seccionamiento de genes, y los métodos para determinar la estructura molecular precisa del ADN son sólo dos de las herramientas que servirán en la siguiente revolución científica.

El lector va a estudiar química orgánica cuando tiene máxima influencia en nuestras vidas cotidianas; cuando se le puede considerar una ciencia madura, cuando nunca han tenido más importancia las desafiantes incógnitas a las que se puede aplicar ese conocimiento.

¿De dónde vino el carbono?

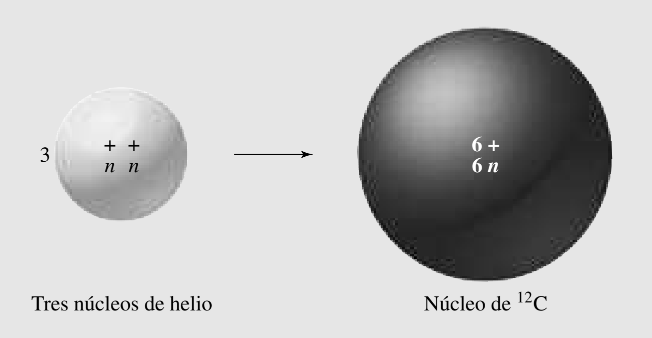
De acuerdo con la teoría de la "gran explosión" (*big bang*), el Universo comenzó a expandirse hace unos 12 mil millones de años, cuando era una bola increíblemente densa (10^{96} g · cm^{-3}) e increíblemente caliente (10^{32} K) que contenía toda la materia, y explotó. Hasta pasados unos 100 s después de la gran explosión no existían partículas de mayor masa que los protones o los neutrones. Para ese entonces, la temperatura ya había bajado hasta unos 10^9 K, suficientemente baja como para que los protones y los neutrones se combinaran y formaran núcleos de helio.



Las condiciones favorables para la formación de núcleos de helio sólo duraron unas pocas horas, y el Universo continuó expandiéndose sin que "hubiera mucha química" durante aproximadamente un millón de años.

Al expandirse el Universo, se enfrió, y los protones con carga positiva, y los núcleos de helio, se combinaron para formar átomos de hidrógeno y de helio. Juntos, hidrógeno y helio, forman el 99% de la masa del Universo, y el 99.9% de sus átomos. El hidrógeno es el elemento más abundante; 88.6% de los átomos del Universo son de hidrógeno, y 11.3% son de helio.

Algunas regiones del espacio tienen mayores concentraciones de materia que otras, suficientemente grandes como para que se inviertan localmente la expansión y el enfriamiento que siguieron a la gran explosión. La atracción gravitacional hace que las "nubes de materia" se contraigan y que aumente su temperatura. Después de la gran explosión, la fusión de hidrógeno para formar helio se efectuó cuando la temperatura bajó hasta 10^9 K. La misma fusión nuclear se inicia cuando la atracción gravitacional calienta las nubes de materia hasta 10^7 K, y la bola de gas se convierte en una estrella. La estrella se expande, llegando a un estado más o menos constante en el que se consume el hidrógeno y se desprende calor. El tamaño de la estrella permanece más o menos constante, pero su núcleo se enriquece en helio. Para cuando 10% del hidrógeno se consume, la cantidad de calor que se produce es insuficiente para mantener el tamaño de la estrella y comienza a contraerse. A medida que la estrella se contrae, la temperatura del núcleo, rico en helio, aumenta y los núcleos de helio se funden formando carbono.



La fusión de un núcleo de ^{12}C con uno de helio forma ^{18}O. Al final también el helio se agota y la atracción gravitacional hace que el núcleo se contraiga y aumente su temperatura hasta un punto en que diversas reacciones de fusión forman núcleos todavía más pesados.

A veces, una estrella explota, como supernova, dispersando sus restos en el espacio interestelar. Estos restos contienen los elementos formados durante la vida de la estrella, y van a formar nuevas estrellas, cuando una nube de materia se contrae. Se cree que nuestro propio sol es una estrella "de segunda generación", que se formó no sólo con hidrógeno y helio, sino que contiene los elementos formados también en estrellas anteriores.

Según una teoría, la Tierra y los demás planetas se formaron hace casi 5 mil millones de años, a partir del gas (la nebulosa solar) que dejó atrás el sol, al girar. Al estar alejada del núcleo del sol, la materia de la nebulosa acumulaba los elementos más pesados y se transformó en la serie de planetas que hoy rodea al sol.

El oxígeno es el elemento más abundante en la Tierra. La corteza terrestre es rica en rocas de carbonatos y silicatos; los océanos son casi totalmente agua, y el oxígeno forma casi la quinta parte del aire que respiramos. El carbono sólo ocupa el décimo cuarto lugar entre los elementos, respecto a su abundancia en la naturaleza, pero sólo está después del hidrógeno y el oxígeno en el cuerpo humano. Son las propiedades químicas del carbono las que lo hacen adecuado en forma única como materia prima de los bloques estructurales de la vida. Vamos a conocer más acerca de esas propiedades químicas.



La estructura determina las propiedades

Esbozo del capítulo

1.1 ÁTOMOS, ELECTRONES Y ORBITALES 9
1.2 ENLACES IÓNICOS 12
1.3 ENLACES COVALENTES, ESTRUCTURAS DE LEWIS Y LA REGLA DEL OCTETO 14
1.4 ENLACES DOBLES Y ENLACES TRIPLES 16
1.5 ENLACES COVALENTES POLARES Y ELECTRONEGATIVIDAD 17
■ *Mapas de potencial electrostático* 19
1.6 FÓRMULAS ESTRUCTURALES DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS 20
1.7 CARGA FORMAL 23
1.8 RESONANCIA 25
■ *Aprendizaje por modelado* 30
1.9 LAS FORMAS DE ALGUNAS MOLÉCULAS SIMPLES 31
1.10 MOMENTOS DIPOLARES MOLECULARES 33
1.11 FLECHAS CURVAS Y REACCIONES QUÍMICAS 34
1.12 ÁCIDOS Y BASES: LA PERSPECTIVA DE ARRHENIUS 36
1.13 ÁCIDOS Y BASES: LA PERSPECTIVA DE BRØNSTED-LOWRY 37
1.14 ¿QUÉ LE SUCEDIÓ A pK_b? 41
1.15 CÓMO AFECTA LA ESTRUCTURA A LA FUERZA DE LOS ÁCIDOS 42

CAPÍTULO 1

1.16 EQUILIBRIOS ÁCIDO-BASE 46
1.17 ÁCIDOS DE LEWIS Y BASES DE LEWIS 49
1.18 RESUMEN 50
PROBLEMAS 53

La **estructura*** es la clave de todo en química. Las propiedades de una sustancia dependen de los átomos que contiene y de la forma en que éstos están conectados. Lo que es menos obvio, pero muy importante, es la idea de que alguien que sabe de química puede observar la fórmula estructural de una sustancia y decir mucho sobre sus propiedades. Este capítulo inicia con el estudio de la relación entre la estructura y las propiedades en los compuestos orgánicos. Revisa algunos principios fundamentales del enfoque de Lewis acerca de la estructura molecular y los enlaces. Al aplicar estos principios, el lector aprenderá a reconocer los patrones estructurales que son más estables y desarrollará habilidades para la comunicación de información estructural que usará durante todo el tiempo que estudie química orgánica. Se introducirá una relación esencial entre la estructura y las propiedades al examinar los fundamentos de la química ácido-base desde una perspectiva estructural.

1.1 ÁTOMOS, ELECTRONES Y ORBITALES

Antes de analizar la estructura y los enlaces en las *moléculas*, se revisarán primero algunos fundamentos de la estructura *atómica*. Cada elemento se caracteriza por un **número atómico *Z***, el cual es igual al número de protones en su núcleo. Un átomo neutro tiene igual número de protones, los cuales tienen carga positiva, y de electrones, los cuales tienen carga negativa.

*Puede encontrarse un glosario de términos importantes antes del índice al final del libro.

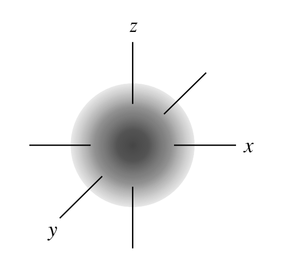


FIGURA 1.1 Distribución de probabilidad (ψ^2) para un electrón en un orbital 1*s*.

Desde el momento de su descubrimiento, en 1887, se pensó que los electrones eran partículas, pero en 1924 el físico francés Louis de Broglie sugirió que también tenían comportamiento de onda. Dos años después, Erwin Schrödinger dio el siguiente paso y calculó la energía de un electrón en un átomo de hidrógeno usando ecuaciones que trataban al electrón como si fuera una onda. En lugar de una sola energía, Schrödinger obtuvo una serie de **niveles de energía**, cada uno de los cuales correspondía a una descripción matemática diferente de la onda electrónica. Estas descripciones matemáticas se llaman **funciones de onda** y se simbolizan con la letra griega ψ (psi).

De acuerdo con el principio de incertidumbre de Heisenberg, no se puede determinar con exactitud dónde está un electrón, pero sí se puede determinar dónde es más probable que esté. La probabilidad de encontrar un electrón en un punto particular en relación con el núcleo de un átomo está dada por el cuadrado de la función de onda (ψ^2) en ese punto. La figura 1.1 ilustra la probabilidad de encontrar un electrón en varios puntos en el estado de menor energía (más estable) de un átomo de hidrógeno. Cuanto más oscuro es el color en una región, será mayor la probabilidad. La probabilidad de encontrar un electrón en un punto particular es mayor cerca del núcleo y disminuye con el aumento de la distancia del núcleo, pero nunca se vuelve cero. Por lo común se describe la figura 1.1 como una "nube electrónica" para hacer hincapié sobre la naturaleza extendida de la probabilidad del electrón. Sin embargo, se debe ser cuidadoso. La "nube electrónica" de un átomo de hidrógeno, aunque se dibuje como una serie de muchos puntos, representa sólo un electrón.

Las funciones de onda también se conocen como **orbitales**. Por conveniencia, los químicos usan el término "orbital" de varias formas. Con frecuencia se dice que un dibujo como el de la figura 1.1 representa un orbital. Se verán otras clases de dibujos en este capítulo, y también se usará la palabra "orbital" para describirlos.

Los orbitales se describen al especificar su tamaño, forma y propiedades direccionales. Los que son simétricos en forma esférica, como el que se muestra en la figura 1.1, se llaman *orbitales s*. La letra *s* es precedida por el **número cuántico principal** n (n = 1, 2, 3, etc.), el cual especifica el **nivel** y se relaciona con la energía del orbital. Es probable que un electrón en un orbital 1*s* se encuentre más cerca del núcleo, tenga menos energía y se sostenga con más fuerza que un electrón en un orbital 2*s*.

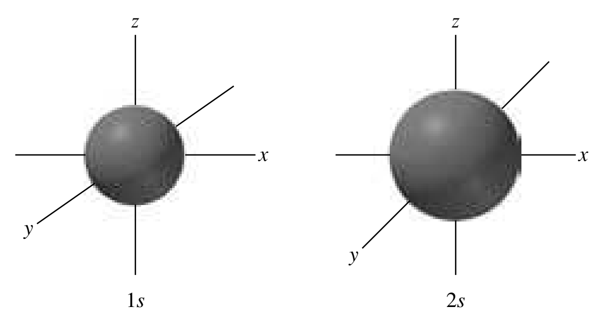
En lugar de representar los orbitales con distribuciones de probabilidad, es más común representarlos por sus **contornos de superficie**, como se muestra en la figura 1.2 para los orbitales 1*s* y 2*s*. El contorno de superficie encierra la región donde la probabilidad de encontrar un electrón es alta, del orden de 90-95%. Al igual que el gráfico de distribución de probabilidad del que se deriva, una ilustración de un contorno de superficie, por lo general, se describe como el dibujo de un orbital.

Un átomo de hidrógeno (Z = 1) tiene un electrón; un átomo de helio (Z = 2) tiene dos. El electrón único del hidrógeno ocupa un orbital 1*s*, al igual que los dos electrones de helio. Sus configuraciones electrónicas se escriben como:

$$\text{Hidrógeno: } 1s^1 \quad \text{Helio: } 1s^2$$

Además de tener carga negativa, los electrones poseen la propiedad de **espín**. El **número cuántico de espín** de un electrón puede tener un valor ya sea de $+\frac{1}{2}$ o $-\frac{1}{2}$. De acuerdo con el **principio de exclusión de Pauli**, dos electrones pueden ocupar el mismo orbital sólo cuando tienen espines opuestos, o espines "apareados". Por esta razón, ningún orbital puede conte-

FIGURA 1.2 Representación del contorno de superficie de un orbital 1*s* y un orbital 2*s*. El contorno de superficie encierra el volumen donde hay una probabilidad de 90-95% de encontrar un electrón.



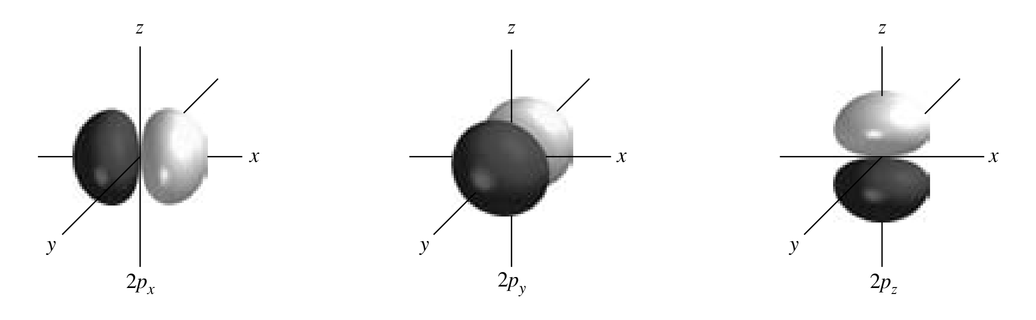


FIGURA 1.3 Representación de contorno de superficie de los orbitales 2*p*. La función de onda cambia de signo en el núcleo. Las dos mitades de cada orbital se indican con tonos diferentes. El plano *yz* es una superficie nodal para el orbital $2p_x$. La probabilidad de encontrar un electrón $2p_x$ en el plano *yz* es cero. En forma análoga, el plano *xz* es una superficie nodal para el orbital $2p_y$, y el plano *xy* es una superficie nodal para el orbital $2p_z$.

ner más de dos electrones. Debido a que dos electrones llenan el orbital 1*s*, el tercer electrón en el litio ($Z = 3$) debe ocupar un orbital de mayor energía. Después del orbital 1*s*, el siguiente de mayor energía es el orbital 2*s*. Por consiguiente, el tercer electrón en el litio ocupa el orbital 2*s*, y la configuración electrónica del litio es

$$\text{Litio: } 1s^2 2s^1$$

El **periodo** (o **fila**) de la tabla periódica en que aparece un elemento corresponde al número cuántico principal más alto en el que hay un orbital ocupado ($n = 1$ en el caso del hidrógeno y el helio). El hidrógeno y el helio son elementos de la primera fila; el litio ($n = 2$) es un elemento de la segunda fila.

Se presenta una tabla periódica de los elementos completa en la tercera de forros.

En el caso del berilio ($Z = 4$) se llena el nivel 2*s* y los siguientes orbitales que se ocuparán son $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$. Estos tres orbitales (figura 1.3) tienen la misma energía y se caracterizan por representaciones de contorno de superficie que por lo general se describen con "forma de pesas". Los ejes de los tres orbitales 2*p* están en ángulo recto entre sí. Cada orbital consta de dos "lóbulos", representados en la figura 1.3 por regiones de tonos diferentes. Las regiones de un solo orbital, en este caso cada orbital 2*p*, pueden separarse por **superficies nodales** donde la función de onda cambia de signo y la probabilidad de encontrar un electrón es cero.

En la tabla 1.1 se muestran las configuraciones electrónicas de los primeros 12 elementos, de hidrógeno a magnesio. Observe que, en el llenado de los orbitales 2*p*, cada uno se ocupa por un solo electrón antes que cualquiera se ocupe en forma doble. Este principio general

También se usan otros métodos para indicar las regiones de un orbital donde los signos de la función de onda son diferentes. Algunos marcan un lóbulo de un orbital *p* como + y el otro −. Otros sombrean un lóbulo y dejan el otro en blanco. Cuando no es necesario este nivel de detalle, no se hace ninguna diferenciación entre los dos lóbulos.

TABLA 1.1 Configuraciones electrónicas de los primeros 12 elementos de la tabla periódica

		Número de electrones en el orbital indicado					
Elemento	**Número atómico Z**	**1s**	**2s**	**$2p_x$**	**$2p_y$**	**$2p_z$**	**3s**
Hidrógeno	1	1					
Helio	2	2					
Litio	3	2	1				
Berilio	4	2	2				
Boro	5	2	2	1			
Carbono	6	2	2	1	1		
Nitrógeno	7	2	2	1	1	1	
Oxígeno	8	2	2	2	1	1	
Flúor	9	2	2	2	2	1	
Neón	10	2	2	2	2	2	
Sodio	11	2	2	2	2	2	1
Magnesio	12	2	2	2	2	2	2

para los orbitales de la misma energía se conoce como **regla de Hund**. Son de particular importancia en la tabla 1.1 *hidrógeno*, *carbono*, *nitrógeno* y *oxígeno*. Innumerables compuestos orgánicos contienen nitrógeno, oxígeno, o ambos, además de carbono, el elemento esencial de la química orgánica. La mayoría de ellos también contienen hidrógeno.

Con frecuencia es conveniente hablar de los **electrones de valencia** de un átomo. Éstos son los electrones externos, aquellos que tienen más probabilidad de estar implicados en enlaces y reacciones químicos. Para los elementos de la segunda fila éstos son los electrones 2*s* y 2*p*. Debido a que están implicados cuatro orbitales ($2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$), el número máximo de electrones en la **capa de valencia** de cualquier elemento de la segunda fila es 8. El neón, con todos sus orbitales 2*s* y 2*p* ocupados doblemente, tiene ocho electrones de valencia y completa la segunda fila de la tabla periódica. Para los elementos del grupo principal, el número de electrones de valencia es igual al número de su grupo en la tabla periódica.

Las respuestas a todos los problemas que aparecen dentro del cuerpo de un capítulo se encuentran en el apéndice 2. Una exposición breve del problema y consejos sobre cómo hacer problemas del mismo tipo se ofrecen en el Manual de soluciones.

PROBLEMA 1.1

¿Cuántos electrones tiene el carbono? ¿Cuántos son electrones de valencia? ¿Qué elementos de la tercera fila tienen el mismo número de electrones de valencia que el carbono?

Una vez que están llenos los orbitales 2*s* y 2*p*, el siguiente nivel es el 3*s*, seguido por los orbitales $3p_x$, $3p_y$ y $3p_z$. Los electrones en estos orbitales están más lejos del núcleo que aquéllos en los orbitales 2*s* y 2*p*, y son de mayor energía.

Los problemas dentro del capítulo que contienen múltiples partes están acompañados por una solución muestra de la parte *a*). Las respuestas a las otras partes del problema se encuentran en el apéndice 2.

PROBLEMA 1.2

Consulte la tabla periódica según sea necesario y escriba las configuraciones electrónicas para todos los elementos del tercer periodo.

SOLUCIÓN MUESTRA El tercer periodo comienza con el sodio y termina con el argón. El número atómico *Z* del sodio es 11, por tanto, un átomo de sodio tiene 11 electrones. El número máximo de electrones en los orbitales 1*s*, 2*s* y 2*p* es 10 , por tanto, el undécimo electrón del sodio ocupa un orbital 3*s*. La configuración electrónica del sodio es $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^2 3s^1$.

El neón, en el segundo periodo, y el argón, en el tercero, tienen ocho electrones en su capa de valencia; se dice que tienen un **octeto** completo de electrones. El helio, el neón y el argón pertenecen a la clase de elementos conocida como **gases nobles** o **gases raros**. Los gases nobles se caracterizan por tener configuración electrónica de "capa completa" estable en extremo y son muy poco reactivos.

La estructura determina las propiedades y las propiedades de los átomos dependen de la estructura atómica. Todos los protones de un elemento están en su núcleo, pero los electrones del elemento están distribuidos en orbitales de diferente energía y a distancias variables del núcleo. Cuando se desea entender cómo se comporta un elemento, más que cualquier otra cosa, se observa su configuración electrónica. La siguiente sección ilustra esto con un breve repaso de los enlaces iónicos.

1.2 ENLACES IÓNICOS

Los átomos se combinan entre sí para formar **compuestos** con propiedades diferentes de los átomos que contienen. La fuerza de atracción entre los átomos en un compuesto es un **enlace químico**. Un tipo de enlace químico, llamado **enlace iónico**, es la fuerza de atracción entre especies (**iones**) con cargas opuestas (figura 1.4). Los iones con carga positiva se conocen como **cationes**; los iones con carga negativa son **aniones**.

El hecho de que un elemento sea la fuente del catión o del anión en un enlace iónico depende de varios factores, para lo cual la tabla periódica puede servir como guía. Al formar compuestos iónicos, los elementos a la izquierda de la tabla periódica por lo general pierden electrones, y forman un catión que tiene la misma configuración electrónica que el gas noble



FIGURA 1.4 Un enlace iónico es la fuerza de atracción entre iones con cargas opuestas. Cada ion Na^+ (la esfera más pequeña) en la red cristalina del NaCl sólido está implicado en el enlace iónico con cada uno de los seis iones Cl^- que lo rodean y viceversa.

más cercano. La pérdida de un electrón del sodio, por ejemplo, produce Na^+, el cual tiene la misma configuración electrónica que el neón.

$$\underset{\substack{\text{Átomo de sodio}\\ 1s^22s^22p^63s^1}}{Na(g)} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Ion sodio}\\ 1s^22s^22p^6}}{Na^+(g)} + \underset{\text{Electrón}}{e^-}$$

[La (g) indica que la especie está presente en fase gaseosa.]

PROBLEMA 1.3

Las especies que tienen el mismo número de electrones se describen como *isoelectrónicas.* ¿Qué ion +2 es isoelectrónico con Na^+? ¿Qué ion −2?

Para sustraer un electrón de cualquier átomo debe agregarse una gran cantidad de energía, llamada **energía de ionización**. La energía de ionización del sodio, por ejemplo, es 496 kJ/mol (119 kcal/mol). Se dice que los procesos que absorben energía son **endotérmicos**. Comparado con otros elementos, el sodio y los elementos del grupo 1A tienen energías de ionización relativamente bajas. En general, la energía de ionización aumenta a lo largo de una fila en la tabla periódica.

La unidad de energía del SI (*Sistema Internacional de Unidades*) es el *joule* (J). Una unidad más antigua es la *caloría* (cal). La mayoría de los químicos orgánicos todavía expresa los cambios de energía en unidades de kilocalorías por mol (1 kcal/mol = 4.184 kJ/mol).

Los elementos a la derecha de la tabla periódica tienden a ganar electrones para alcanzar la configuración electrónica del siguiente gas noble superior. Al agregar un electrón al cloro, por ejemplo, se forma el anión Cl^-, el cual tiene la misma configuración electrónica de capa completa que el gas noble argón.

$$\underset{\substack{\text{Átomo de cloro}\\ 1s^22s^22p^63s^23p^5}}{Cl(g)} + \underset{\text{Electrón}}{e^-} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Ion cloro}\\ 1s^22s^22p^63s^23p^6}}{Cl^-(g)}$$

PROBLEMA 1.4

¿Qué ion −2 es isoelectrónico con Cl^-?

Cuando un átomo de cloro captura un electrón se libera energía. Las reacciones que liberan energía se describen como **exotérmicas**, y el cambio de energía para un proceso exotérmico tiene signo negativo. El cambio de energía para la adición de un electrón a un átomo se conoce como su **afinidad electrónica** y es −349 kJ/mol (−83.4 kcal/mol) para el cloro.

PROBLEMA 1.5

¿Cuál de los siguientes iones posee una configuración electrónica de gas noble? ¿Cuáles iones son isoelectrónicos?

a) K^+
b) He^+
c) H^-
d) O^-
e) F^-
f) Ca^{2+}

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El potasio tiene número atómico 19, por tanto, un átomo de potasio tiene 19 electrones. Por consiguiente, el ion K^+ tiene 18 electrones, los mismos que el gas noble argón. Las configuraciones electrónicas tanto del K^+ como del Ar son $1s^22s^22p^63s^23p^6$. K^+ y Ar son isoelectrónicos.

La transferencia de un electrón de un átomo de sodio a un átomo de cloro produce un catión sodio y un anión cloro, los cuales tienen una configuración electrónica de gas noble:

$$\underset{\text{Átomo de sodio}}{Na(g)} + \underset{\text{Átomo de cloro}}{Cl(g)} \longrightarrow \underset{\text{Cloruro de sodio}}{Na^+Cl^-(g)}$$

Si tan sólo se suman la energía de ionización del sodio (496 kJ/mol) y la afinidad electrónica del cloro (−349 kJ/mol), se concluiría que el proceso total es endotérmico por +147 kJ/mol. La energía liberada al agregar un electrón al cloro es insuficiente para satisfacer la energía requerida para quitar un electrón del sodio. Este análisis, sin embargo, no considera la fuerza de atracción entre los iones con cargas opuestas Na^+ y Cl^-, la cual excede 500 kJ/mol y es más que suficiente para que el proceso completo sea exotérmico. Las fuerzas de atracción entre partículas con cargas opuestas se denominan **atracciones electrostáticas**, o **coulómbicas**, y es el significado de un **enlace iónico** entre dos átomos.

El enlace iónico fue propuesto por el físico alemán Walther Kossel en 1916, con el fin de explicar la capacidad de las sustancias como el cloruro de sodio fundido para conducir una corriente eléctrica. Era hijo de Albrecht Kossel, ganador en 1910 del premio Nobel de Fisiología o Medicina por los primeros estudios sobre ácidos nucleicos.

PROBLEMA 1.6

¿Cuál es la configuración electrónica de C^+? ¿De C^-? ¿Cualquiera de estos iones tiene una configuración electrónica de gas noble (capa completa)?

Los enlaces iónicos son muy comunes en los compuestos *inorgánicos*, pero raros en los *orgánicos*. La energía de ionización del carbono es demasiado grande y la afinidad electrónica demasiado pequeña para que el carbono forme un ion C^{4+} o C^{4-}. Entonces, ¿qué clase de enlaces unen al carbono con otros elementos en millones de compuestos orgánicos? En lugar de perder o ganar electrones, el carbono *comparte* electrones con otros elementos (incluidos otros átomos de carbono) para formar lo que se conoce como enlaces covalentes.

1.3 ENLACES COVALENTES, ESTRUCTURAS DE LEWIS Y LA REGLA DEL OCTETO

El modelo **covalente**, o de **par de electrones compartido**, del enlace químico fue sugerido por primera vez por G. N. Lewis de la Universidad de California en 1916. Lewis propuso que dos átomos de hidrógeno que *comparten* dos electrones permiten a cada uno tener una configuración electrónica estable de capa completa análoga a la del helio.

Gilbert Newton Lewis (nació en Weymouth, Massachusetts, en 1875; murió en Berkeley, California, en 1946) ha sido llamado el más grande químico estadounidense. La edición de enero de 1984 del *Journal of Chemical Education* contiene cinco artículos que describen la vida de Lewis y sus contribuciones a la química.

H· ·H — Dos átomos de hidrógeno, cada uno con un solo electrón

H:H — Molécula de hidrógeno: enlace covalente por medio de un par de electrones compartidos

Las fórmulas estructurales de este tipo, en las que los electrones se representan como puntos, se llaman **estructuras de Lewis**. Se acostumbra representar un enlace de un par de electrones compartidos con una línea (—). Por tanto, H:H se vuelve H—H.

La cantidad de energía requerida para disociar una molécula de hidrógeno H_2 en dos átomos de hidrógeno separados se llama **energía de disociación de enlace**. Para el H_2 es bastante grande, ascendiendo a +435 kJ/mol (+104 kcal/mol). La causa principal de la fuerza del enlace covalente en H_2 es la gran fuerza de atracción ejercida sobre sus dos electrones. Cada electrón en H_2 "siente" la fuerza de atracción de dos núcleos, en lugar de uno, como sería en un átomo de hidrógeno aislado.

Sólo los electrones de la capa de valencia de un átomo están implicados en el enlace covalente. El flúor, por ejemplo, tiene nueve electrones, pero sólo siete están en su capa de valencia. El apareamiento de un electrón de valencia de un átomo de flúor con uno de un segundo flúor forma una molécula de flúor (F_2) en la que cada flúor tiene ocho electrones de valencia y una configuración electrónica equivalente a la del gas noble neón. Los electrones compartidos cuentan para completar el octeto de ambos átomos.

:F̤̈· ·F̤̈:

Dos átomos de flúor, cada uno con siete electrones en su capa de valencia

:F̤̈:F̤̈:

Molécula de flúor: enlace covalente por medio de un par de electrones compartidos

Los seis electrones de valencia de cada flúor que no están implicados en el enlace constan de tres **pares no compartidos**.

Los pares no compartidos también se llaman *pares solitarios*.

El modelo de Lewis limita los elementos de la segunda fila (Li, Be, B, C, N, O, F, Ne) a un total de ocho electrones (compartidos y no compartidos) en sus capas de valencia. El hidrógeno está limitado a dos. La mayoría de los elementos que se encontrarán en este texto obedecen la **regla del octeto**: *Al formar compuestos, los elementos ganan, pierden o comparten electrones para lograr una configuración electrónica estable caracterizada por ocho electrones de valencia*. Cuando se cumple la regla del octeto para el carbono, el nitrógeno, el oxígeno y el flúor, cada uno tiene una configuración electrónica análoga a la del gas noble neón. Las estructuras de Lewis del metano (CH_4), amoniaco (NH_3), agua (H_2O) y fluoruro de hidrógeno (HF) que se muestran en la tabla 1.2 ilustran la regla del octeto.

Con cuatro electrones de valencia, el carbono forma cuatro enlaces covalentes para el CH_4, como se muestra en la tabla 1.2. Además de enlaces C—H, la mayoría de los compuestos orgánicos contienen enlaces covalentes C—C. El etano (C_2H_6) es un ejemplo.

Se combinan dos carbonos y seis hidrógenos

H· ·Ċ· ·Ċ· ·H (con H· arriba y abajo de cada carbono)

para escribir una estructura de Lewis para el etano

H:C:C:H (con H: arriba y abajo de cada carbono) o H—C—C—H (con H— arriba y abajo de cada carbono)

TABLA 1.2 Fórmulas de Lewis para el metano, el amoniaco, el agua y el fluoruro de hidrógeno

Compuesto	Átomo	Número de electrones de valencia en el átomo	Átomo y número suficiente de átomos de hidrógeno para completar el octeto	Fórmula de Lewis
Metano	Carbono	4	H· ·Ċ· ·H, con H· arriba y abajo	H:C:H (H arriba y abajo) o H—C—H (H arriba y abajo)
Amoniaco	Nitrógeno	5	H· ·N̈· ·H, con H· abajo	H:N̈:H (H abajo) o H—N̈—H (H abajo)
Agua	Oxígeno	6	H· ·Ö̤· ·H	H:Ö̤:H o H—Ö̤—H
Fluoruro de hidrógeno	Flúor	7	H· ·F̤̈:	H:F̤̈: o H—F̤̈:

PROBLEMA 1.7

Escriba estructuras de puntos de Lewis, incluyendo pares no compartidos, para cada uno de los siguientes compuestos. El carbono tiene cuatro enlaces en cada compuesto.

a) Propano (C_3H_8)
b) Metanol (CH_4O)
c) Fluoruro de metilo (CH_3F)
d) Fluoruro de etilo (C_2H_5F)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La estructura de Lewis del propano es análoga a la del etano, pero la cadena tiene tres carbonos de largo en lugar de dos.

Se combinan tres carbonos y ocho hidrógenos

H· ·Ċ· ·Ċ· ·Ċ· ·H (con H· arriba y abajo de cada carbono)

para escribir una estructura de Lewis para el propano

H:C:C:C:H (con H arriba y abajo de cada carbono) o H—C—C—C—H (con H—C arriba y abajo de cada carbono)

Los 10 enlaces covalentes en la estructura de Lewis mostrada explican los 20 electrones de valencia, lo cual es igual a lo calculado a partir de la fórmula molecular (C_3H_8). Los ocho hidrógenos del C_3H_8 contribuyen con un electrón cada uno y los tres carbonos con cuatro cada uno, para un total de 20 (ocho de los hidrógenos y 12 de los carbonos). Por consiguiente, todos los electrones de valencia forman parte de enlaces covalentes; el propano no tiene pares no compartidos.

1.4 ENLACES DOBLES Y ENLACES TRIPLES

El concepto de Lewis de enlaces de pares de electrones compartidos permite enlaces dobles con cuatro electrones y enlaces triples con seis electrones. El etileno (C_2H_4) tiene 12 electrones de valencia que pueden distribuirse de la forma siguiente:

Se combinan dos carbonos y cuatro hidrógenos

·Ċ· ·Ċ· (con H· arriba y abajo de cada carbono)

para escribir

·C:C· (con H arriba y abajo de cada carbono)

La fórmula estructural obtenida tiene un solo enlace entre los carbonos y siete electrones alrededor de cada uno. Al aparear el electrón no compartido de un carbono con su contraparte del otro carbono, resulta un enlace doble y se cumple la regla del octeto para ambos carbonos.

·C:C· (con H arriba y abajo de cada carbono)

Compartir estos dos electrones entre ambos carbonos

para formar

C::C (con H arriba y abajo de cada carbono) o $H_2C{=}CH_2$

Del mismo modo, los 10 electrones de valencia del acetileno (C_2H_2) pueden ordenarse en una fórmula estructural que cumpla la regla del octeto cuando seis de ellos se comparten en un enlace triple entre los carbonos.

H:C:::C:H o H—C≡C—H

PROBLEMA 1.8

Todos los hidrógenos están enlazados al carbono en los dos casos que siguen. Escriba una estructura de Lewis que cumpla la regla del octeto para cada uno.

a) Formaldehído (CH_2O)   *b*) Cianuro de hidrógeno (HCN)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El formaldehído tiene 12 electrones de valencia; cuatro del carbono, dos de dos hidrógenos y seis del oxígeno. Se une el carbono con el oxígeno y con ambos hidrógenos por enlaces covalentes.

Combinar ·C· (con H· arriba y ·H abajo) ·O· para formar ·C:O· (con H arriba y H abajo)

Se aparea el electrón desapareado del carbono con el electrón no apareado del oxígeno para formar un enlace doble carbono-oxígeno. La fórmula estructural resultante cumple la regla del octeto.

·C:O· (H arriba, H abajo) para dar C::O (H arriba, H abajo) o $H_2C{=}O$

Se comparten estos dos electrones entre el carbono y el oxígeno

1.5 ENLACES COVALENTES POLARES Y ELECTRONEGATIVIDAD

Los electrones en enlaces covalentes no necesariamente son compartidos por igual por los dos átomos que unen. Si un átomo tiene una mayor tendencia a atraer los electrones hacia sí que el otro, la distribución de electrones está *polarizada*, y el enlace se describe como **covalente polar**. La tendencia de un átomo a atraer los electrones de un enlace covalente hacia sí define su **electronegatividad**. Un elemento **electronegativo** atrae electrones; uno **electropositivo** los dona.

El fluoruro de hidrógeno, por ejemplo, tiene en enlace covalente polar. El flúor es más electronegativo que el hidrógeno y atrae los electrones en el enlace H—F hacia sí. Esta polarización hace que el flúor tenga una carga parcial negativa y el hidrógeno una carga parcial positiva. Dos formas de representar la polarización en HF son:

$^{\delta+}H{-}F^{\delta-}$ $\overset{\longleftrightarrow}{H{-}F}$

(Los símbolos $^{\delta+}$ y $^{\delta-}$ indican carga parcial positiva y parcial negativa, respectivamente)   (El símbolo $\longleftrightarrow$ representa la dirección de polarización de los electrones en el enlace H—F)

Una tercera forma de ilustrar la polarización electrónica en HF es en forma gráfica: por medio de un **mapa de potencial electrostático**, el cual usa los colores del arco iris para mostrar la distribución de la carga, los colores del rojo al azul señalan las regiones de mayor carga negativa a las de mayor carga positiva. (Para más detalles, véase el ensayo *Mapas de potencial electrostático* en el recuadro incluido en esta sección.) (Vea sección a color, p. C-1.)

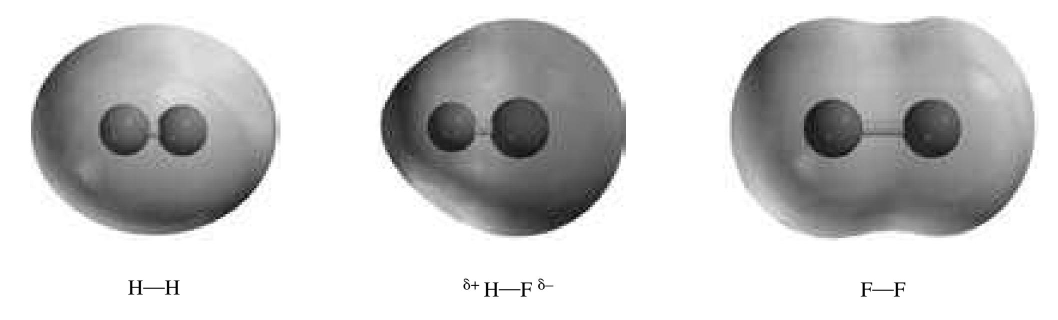


Región de la molécula con carga positiva   Región de la molécula con carga negativa

TABLA 1.3 Valores seleccionados de la escala de electronegatividad de Pauling

	Número de grupo						
Periodo	**1A**	**2A**	**3A**	**4A**	**5A**	**6A**	**7A**
1	H 2.1						
2	Li 1.0	Be 1.5	B 2.0	C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0
3	Na 0.9	Mg 1.2	Al 1.5	Si 1.8	P 2.1	S 2.5	Cl 3.0
4	K 0.8	Ca 1.0					Br 2.8
5							I 2.5

Contrastar el mapa del potencial electrostático del HF con los de H_2 y F_2. (Vea sección a color, p. C-1.)



El enlace covalente en H_2 une dos átomos de hidrógeno. Debido a que los átomos enlazados son idénticos, también lo son sus electronegatividades. No hay polarización de la distribución de electrones, el enlace H—H es **no polar**. Del mismo modo, el enlace F—F en F_2 es no polar y su mapa del potencial electrostático se parece al de H_2. El enlace covalente en HF, por otra parte, une dos átomos de electronegatividad diferente, y la distribución de electrones está muy polarizada.

La escala de electronegatividad que más se usa fue ideada por Linus Pauling. La tabla 1.3 introduce los valores de electronegatividad de Pauling a la tabla periódica.

Linus Pauling (1901-1994) nació en Portland, Oregon, y estudió en la Universidad Estatal de Oregon y en el Instituto Tecnológico de California, donde obtuvo un doctorado en química en 1925. Además de la investigación en la teoría del enlace, Pauling estudió la estructura de las proteínas y obtuvo el premio Nobel de Química por ese trabajo en 1954. Pauling ganó un segundo premio Nobel (el de la Paz) en 1962 por sus esfuerzos para limitar las pruebas con armas nucleares. Fue uno de los cuatro científicos que han ganado dos premios Nobel. El primer ganador doble fue una mujer. ¿Sabe quién es?

La electronegatividad *aumenta* de izquierda a derecha a lo largo de una fila en la tabla periódica. De los elementos de la segunda fila, el más electronegativo es el flúor y el menos electronegativo es el litio. La electronegatividad *disminuye* al descender por una columna. De los halógenos, el flúor es el más electronegativo, sigue el cloro, luego el bromo y después el yodo. En efecto, el flúor es el más electronegativo de todos los elementos; el oxígeno es el segundo.

En general, cuanto mayor es la diferencia de electronegatividad entre dos elementos, es más polar el enlace entre ellos.

PROBLEMA 1.9

¿En cuál de los compuestos CH_4, NH_3, H_2O, SiH_4 o H_2S es mayor el δ+ para el hidrógeno? ¿En cuál el hidrógeno lleva una carga parcial negativa?

En la tabla 1.4 se compara la polaridad de varios tipos de enlace, de acuerdo con su **momento dipolar de enlace**. Existe un **dipolo** siempre que haya una separación de cargas opues-

TABLA 1.4 Momentos dipolares de enlace seleccionados

Enlace*	Momento dipolar, D	Enlace*	Momento dipolar, D
H—F	1.7	C—F	1.4
H—Cl	1.1	C—O	0.7
H—Br	0.8	C—N	0.4
H—I	0.4	C═O	2.4
H—C	0.3	C═N	1.4
H—N	1.3	C≡N	3.6
H—O	1.5		

*La dirección del momento dipolar va hacia el átomo más electronegativo. En los ejemplos enumerados, el hidrógeno y el carbono representan los extremos positivos de los dipolos. El carbono es el extremo negativo del dipolo asociado con el enlace C—H.

tas y un **momento dipolar μ** es el producto de la cantidad de la carga *e* multiplicada por la distancia *d* entre los centros de carga.

$$\mu = e \times d$$

Debido a que la carga en un electrón es 4.80×10^{-10} unidades electrostáticas (ues) y las distancias dentro de una molécula por lo general caen en un intervalo cercano a 10^{-8} cm, los momentos dipolares moleculares son del orden de 10^{-18} ues·cm. Para simplificar el reporte de los momentos dipolares, el valor de 10^{-18} ues·cm se define como un **debye**, **D**. Por tanto, el momento dipolar determinado en forma experimental del fluoruro de hidrógeno, 1.7×10^{-18} ues·cm, se indica como 1.7 D.

La unidad debye recibe su nombre en honor a Peter Debye, un científico holandés que realizó un trabajo importante en muchas áreas de la química y la física y a quien le fue otorgado el premio Nobel de Química en 1936.

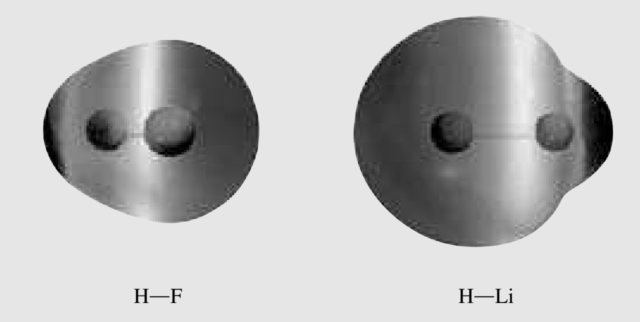
Los dipolos de enlace mostrados en la tabla 1.4 dependen de la diferencia en electronegatividad de los átomos enlazados y de la distancia del enlace. La polaridad de un enlace C—H es relativamente baja; es mucho menor que un enlace C—O, por ejemplo. No debe perderse de vista una diferencia aún más importante entre un enlace C—H y un enlace C—O, y que es la *dirección* del momento dipolar. En un enlace C—H los electrones se dibujan lejos del H, hacia el C. En un enlace C—O, los electrones se dibujan del C hacia el O. Como se verá en capítulos posteriores, las clases de reacciones que experimenta una sustancia con frecuencia pueden relacionarse con el tamaño y la dirección de los dipolos de los enlaces.

Mapas de potencial electrostático

Todo el material de este texto y, por lo general, la mayor parte de la química puede entenderse con base en lo que los físicos llaman *fuerza electromagnética.* Su principio más importante es que las cargas opuestas se atraen y las cargas iguales se repelen. Conforme se aprende química orgánica, una buena forma de comenzar a relacionar la estructura con propiedades, como la reactividad química, es encontrar la parte positiva de una molécula y la parte negativa de otra. La mayor parte del tiempo, éstos serán los sitios reactivos.

Imagine que una carga positiva se acerca a una molécula. La interacción entre esa carga positiva y algún punto en la molécula será de atracción si el punto está cargado en forma negativa y de repulsión si tiene carga positiva; la fuerza de la interacción dependerá de la magnitud de la carga. Los métodos computacionales posibilitan hacer cálculos y un mapa de estas interacciones. Es conveniente mostrar este mapa usando los colores del arco iris. El extremo rojo del arco iris es negativo (rico en electrones) y el azul es el extremo positivo (pobre en electrones).

El mapa del potencial electrostático del fluoruro de hidrógeno (HF) se mostró en la sección anterior y se repite aquí. Compárelo con el mapa del potencial electrostático del hidruro de litio (LiH). (Vea sección a color, p. C-1.)



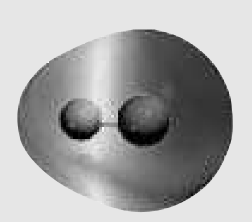
H—F H—Li

(*continúa*)

(*continuación*)

El enlace H—F está polarizado de manera que el hidrógeno es parcialmente positivo (azul) y el flúor parcialmente negativo (rojo). Debido a que el hidrógeno es más electronegativo que el litio, el enlace H—Li está polarizado en el sentido opuesto, haciendo al hidrógeno parcialmente negativo (rojo) y al litio parcialmente positivo (azul).

Con frecuencia se usarán mapas del potencial electrostático para ilustrar la distribución de cargas tanto en moléculas orgánicas como inorgánicas. Sin embargo, es necesario hacer una advertencia. Está bien contar con mapas del potencial electrostático de una molécula, pero debe tenerse cuidado cuando se comparan mapas de diferentes moléculas. La razón para esto es que se usa toda la gama de colores de rojo hasta azul para hacer un mapa del potencial electrostático, sin tener en cuenta si la diferencia de la carga es grande o pequeña. Esto es evidente en los mapas del potencial electrostático H—F y H—Li que se acaban de mostrar. Si, como se muestra en el siguiente mapa, se usa el mismo intervalo de colores para H—F que se usó para H—Li, se verá que el H es menos azul que antes y el F es menos rojo.



H—F

Por tanto, los mapas del potencial electrostático pueden dar una imagen exagerada de la distribución de la carga cuando se usa toda la gama de colores. En la mayoría de los casos, esto no importará mucho en tanto que se esté más interesado en la distribución dentro de una sola molécula. En aquellos pocos casos donde se quieran comparar tendencias en una serie de moléculas, se usará una escala común y se señalará. Por ejemplo, los mapas de los potenciales electrostáticos de H_2, F_2 y HF que se compararon en la página 18 se hicieron usando la misma escala de colores.

1.6 FÓRMULAS ESTRUCTURALES DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS

La mayor parte de los compuestos orgánicos son más complicados que los ejemplos que se han visto hasta ahora y requieren un enfoque más sistemático para escribir sus fórmulas estructurales. El enfoque esbozado en la tabla 1.5 comienza (paso 1) con la fórmula molecular que indica qué átomos y cuántos de cada uno están presentes en el compuesto. A partir de la fórmula molecular se calcula el número de electrones de valencia (paso 2).

En el paso 3 se establece una estructura parcial que muestra el orden en que los átomos están conectados. Esto se llama **conectividad** de la molécula y casi siempre se determina experimentalmente. En general el carbono tiene cuatro enlaces, el nitrógeno tres y el oxígeno dos. En la química orgánica sucede con frecuencia que dos o más compuestos diferentes tienen la misma fórmula molecular, pero conectividades diferentes. El etanol y el éter dimetílico, los ejemplos que se muestran en la tabla, son compuestos diferentes con propiedades diferentes, pero tienen la misma fórmula molecular (C_2H_6O). El etanol es un líquido con un punto de ebullición de 78°C. El éter dimetílico es un gas a temperatura ambiente; su punto de ebullición es −24°C.

Los compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular se clasifican como **isómeros**. Los isómeros pueden ser **isómeros constitucionales** (difieren en conectividad) o **estereoisómeros** (difieren en el arreglo de los átomos en el espacio). Los isómeros constitucionales también se llaman **isómeros estructurales**. El etanol y el éter dimetílico son isómeros constitucionales entre sí. Los estereoisómeros se introducirán en la sección 3.11.

El sufijo *-mero* en la palabra "isómero" se deriva de la palabra griega *meros,* que significa "parte", "compartir" o "porción". El prefijo *iso-* también proviene del griego (*isos,* que significa "lo mismo"). Por tanto, los isómeros son moléculas diferentes que tienen partes iguales (composición elemental).

La estructura de los enlaces covalentes revelada por la información de conectividad explica 16 de los 20 electrones de valencia en C_2H_6O (paso 4). Los restantes cuatro electrones de valencia son asignados a cada oxígeno como dos pares no compartidos en el paso 5 para completar las estructuras de Lewis del etanol y del éter dimetílico.

PROBLEMA 1.10

Escriba fórmulas estructurales para todos los isómeros constitucionales que tienen la fórmula molecular que se indica.

a) C_2H_7N *b*) C_3H_7Cl *c*) C_3H_8O

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La fórmula molecular C_2H_7N requiere 20 electrones de valencia. Dos carbonos contribuyen con un total de ocho, el nitrógeno contribuye con cinco y siete hidrógenos contribuyen con un total de siete. El nitrógeno y dos carbonos pueden conectarse en

el orden CNN o CNC. Suponiendo cuatro enlaces para cada carbono y tres para el nitrógeno, se escriben estas conectividades como:

```
  |  |  |          |     |
—C—C—N—    y    —C—N—C—
  |  |             |  |  |
```

Se coloca un hidrógeno en cada uno de los siete enlaces disponibles de cada estructura.

```
   H  H  H            H     H
   |  |  |            |     |
H—C—C—N—H     y    H—C—N—C—H
   |  |               |  |  |
   H  H               H  H  H
```

Los nueve enlaces en cada fórmula estructural explican 18 electrones. Se agrega un par de electrones no compartido a cada nitrógeno para completar su octeto y dar un total de 20 electrones de valencia como lo requiere la fórmula molecular.

```
   H  H  H            H     H
   |  |  |            |  ·· |
H—C—C—N—H     y    H—C—N—C—H
   |  |  ··           |  |  |
   H  H               H  H  H
```

Los dos son isómeros constitucionales.

TABLA 1.5 Un enfoque sistemático para escribir estructuras de Lewis

Paso	Ilustración
1. Se determina la fórmula molecular de manera experimental.	Tanto el etanol como el éter dimetílico tienen la fórmula molecular C_2H_6O.
2. Con base en la fórmula molecular, se cuenta el número de electrones de valencia.	En C_2H_6O, cada hidrógeno contribuye con un electrón de valencia, cada carbono contribuye con cuatro y el oxígeno contribuye con seis para un total de 20.
3. Conociendo la conectividad se unen átomos enlazados compartiendo un par de electrones (:) representados por una línea (—).	El oxígeno y los dos carbonos están conectados en el orden CCO en el etanol y COC en el éter dimetílico. La conectividad y el hecho de que el carbono tiene cuatro enlaces en moléculas neutras permiten colocar los hidrógenos del etanol y el éter dimetílico.
4. Se cuenta el número de electrones en los enlaces (el doble del número de enlaces) y se resta esto del número total de electrones de valencia para obtener el número de electrones que queda por agregar.	Las fórmulas estructurales en el paso 3 contienen ocho enlaces, que explican 16 electrones. Debido a que C_2H_6O contiene 20 electrones de valencia, se necesitan cuatro más.
5. Se agregan electrones en pares de modo que tantos átomos como sea posible tengan ocho electrones. Por lo general es mejor comenzar con el átomo más electronegativo. (El hidrógeno está limitado a dos electrones). *Bajo ninguna circunstancia un elemento de la segunda fila como C, N u O puede tener más de ocho electrones de valencia.*	Ambos carbonos ya tienen octetos completos en las estructuras mostradas en el paso 3. Los cuatro electrones restantes se agregan a cada oxígeno, como dos pares no compartidos, para completar su octeto. Las estructuras de Lewis son:
6. Se calculan las cargas formales. (Esto se expondrá en la sección 1.7).	Se calculan las cargas formales. (Esto se expondrá en la sección 1.7.)

Paso 3:

```
   H  H                H     H
   |  |                |     |
H—C—C—O—H         H—C—O—C—H
   |  |                |     |
   H  H                H     H
    Etanol         Éter dimetílico
```

Paso 5:

```
   H  H                H     H
   |  |  ··            |  ·· |
H—C—C—O—H         H—C—O—C—H
   |  |  ··            |  ·· |
   H  H                H     H
    Etanol         Éter dimetílico
```

Los químicos orgánicos usan varios atajos para acelerar la escritura de fórmulas estructurales. A veces se omiten pares de electrones no compartidos, pero sólo cuando se tiene la suficiente confianza en la propia capacidad de contar electrones para saber cuándo están presentes y cuándo no. En las **fórmulas estructurales condensadas** se omiten algunos, muchos o todos los enlaces covalentes y se usan subíndices para indicar el número de grupos idénticos agregados a un átomo en particular. Esta forma de simplificación sucesiva se muestra para el éter dimetílico.

```
    H  H     H  H
    |  |  ..  |  |
H—C—C—O—C—C—H
    |  |  ..  |  |
    H  H     H  H
```

se puede escribir como $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ o condensada aún más como $(CH_3CH_2)_2O$.

PROBLEMA 1.11

Dibuje las siguientes fórmulas condensadas de modo que muestren todos los enlaces y los pares de electrones no compartidos.

a) $HOCH_2CH_2NH_2$

b) $(CH_3)_3CH$

c) $ClCH_2CH_2Cl$

d) CH_3CHCl_2

e) $CH_3NHCH_2CH_3$

f) $(CH_3)_2CHCH{=}O$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La molécula contiene dos átomos de carbono, los cuales están enlazados entre sí. Ambos carbonos están unidos a dos hidrógenos. Un carbono está unido al grupo HO—; el otro está unido al $—NH_2$.

```
        H  H  H
        |  |  |
H—O—C—C—N—H
        |  |
        H  H
```

Cuando se muestra la conectividad, no es necesario preocuparse por la orientación espacial de los átomos. Hay muchas otras formas correctas de representar la constitución mostrada. Lo importante es mostrar la conectividad OCCN (o su equivalente NCCO) y tener el número correcto de hidrógenos en cada átomo.

Para localizar los pares electrónicos no compartidos, primero se cuenta el número total de electrones de valencia que aportan a la molécula los átomos que la forman. Cada hidrógeno contribuye con uno, cada carbono con cuatro, el nitrógeno con cinco y el oxígeno con seis, para un total de 26. La conectividad muestra diez enlaces, lo que justifica 20 electrones; por consiguiente, seis electrones deben presentarse como pares no compartidos. Se agregan pares de electrones al oxígeno y al nitrógeno de modo que completen sus octetos, dos pares no compartidos al oxígeno y uno al nitrógeno.

```
        H  H  H
    ..  |  |  |
H—O—C—C—N—H
    ..  |  |  ..
        H  H
```

Con la práctica, comenzará a recordar patrones de distribución de electrones. Un oxígeno neutro con dos enlaces tiene dos pares de electrones no compartidos. Un nitrógeno neutro con tres enlaces tiene un par no compartido.

Escribir fórmulas estructurales para moléculas orgánicas pronto se vuelve rutina y puede simplificarse aún más. Por ejemplo, una cadena de átomos de carbono puede representarse dibujando todos los enlaces C—C mientras se omiten los carbonos individuales. Los dibujos estructurales resultantes pueden simplificarse aún más quitándoles los hidrógenos.

$CH_3CH_2CH_2CH_3$ se vuelve

```
      H H   H H
H      \ /   \ /
  \    /\    /  \
   \  /  \  /    H
    /\    /\
   H  H  H  H
```

simplificado a

```
/\/\
```

En estas representaciones simplificadas, llamadas **fórmulas de enlace con líneas** o **diagramas de esqueleto de carbono**, los únicos átomos escritos de manera específica son aquellos que no son carbono ni hidrógeno. Sin embargo, sí se muestran los hidrógenos enlazados a estos *heteroátomos*.

$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ se vuelve OH

se vuelve Cl

PROBLEMA 1.12

Dibuje las siguientes representaciones de enlaces con líneas para mostrar todos los átomos, incluyendo carbonos e hidrógenos.

a)

c) HO

b)

d)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Hay un carbono en cada ángulo de la cadena y en los extremos de la misma. Cada uno de los 10 átomos de carbono se une al número apropiado de hidrógenos para formar cuatro enlaces.

De manera alternativa, la estructura podría escribirse como $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ o en forma condensada como $CH_3(CH_2)_8CH_3$.

1.7 CARGA FORMAL

Las estructuras de Lewis con frecuencia contienen átomos que llevan una carga positiva o negativa. Si la molécula en conjunto es neutra, la suma de sus cargas positivas debe ser igual a la suma de sus cargas negativas. Un ejemplo es el ácido nítrico, HNO_3:

Tal como está escrita, la fórmula de Lewis para el ácido nítrico presenta diferentes patrones de enlace para sus tres oxígenos. Un oxígeno tiene un enlace doble con el nitrógeno, otro tiene un enlace sencillo tanto con el nitrógeno como con el hidrógeno, y el tercero tiene un enlace sencillo con el nitrógeno y una carga negativa. El nitrógeno tiene carga positiva. Las cargas positiva y negativa se llaman **cargas formales**, y la estructura de Lewis del ácido nítrico estaría incompleta si se omitieran.

Las cargas formales se calculan contando el número de electrones "que posee" cada átomo en una estructura de Lewis y comparando este **conteo de electrones** con el del átomo neutro. La figura 1.5 ilustra cómo se cuentan los electrones para cada átomo en el ácido nítrico.

FIGURA 1.5 Conteo de electrones en el ácido nítrico. El conteo de electrones de cada átomo es igual a la mitad del número de electrones que comparte en enlaces covalentes más el número de electrones en sus propios pares no compartidos.

El número de electrones de valencia en un átomo de un elemento del grupo principal como el nitrógeno es igual al número de su grupo. En el caso del nitrógeno es cinco.

Siempre resulta que un hidrógeno en un enlace covalente no tiene carga formal (carga formal = 0).

Siempre resulta que un nitrógeno con cuatro enlaces covalentes tiene una carga formal de +1. (Un nitrógeno con cuatro enlaces covalentes no puede tener pares no compartidos, debido a la regla del octeto.)

Siempre resulta que un oxígeno con dos enlaces covalentes y dos pares no compartidos no tiene carga formal.

Siempre resulta que un oxígeno con un enlace covalente y tres pares no compartidos tiene una carga formal de −1.

Contar los electrones con el propósito de calcular la carga formal difiere de contar los electrones para ver si se satisface la regla del octeto. Un elemento de la segunda fila tiene la capa de valencia llena si la suma de todos sus electrones, compartidos y no compartidos, es ocho. Los electrones que unen dos átomos por medio de un enlace covalente cuentan para llenar la capa de valencia de ambos átomos. Sin embargo, cuando se calcula la carga formal, sólo puede considerarse que el átomo "posee" la mitad del número de electrones de los enlaces covalentes.

Como ejemplo, se comenzará con el hidrógeno del ácido nítrico. Como se muestra en la figura 1.5, el hidrógeno se asocia sólo con dos electrones: los de su enlace covalente con el oxígeno. Comparte esos dos electrones con el oxígeno y, por tanto, el conteo de electrones de cada hidrógeno es $\frac{1}{2}(2) = 1$. Debido a que éste es igual al número de electrones en un átomo de hidrógeno neutro, el hidrógeno en el ácido nítrico no tiene carga formal.

Al analizar ahora al nitrógeno, se ve que tiene cuatro enlaces covalentes (dos enlaces sencillos y un enlace doble), por tanto su conteo de electrones es $\frac{1}{2}(8) = 4$. Un nitrógeno neutro tiene cinco electrones en su capa de valencia. El conteo de electrones para el nitrógeno en el ácido nítrico es uno menos que el de un átomo de nitrógeno neutro, así que su carga formal es +1.

Los electrones de los enlaces covalentes se cuentan como si fueran compartidos por igual por los átomos que unen, pero los electrones no compartidos pertenecen a un solo átomo. Por tanto, el oxígeno que tiene un enlace doble con el nitrógeno tiene un conteo de seis electrones (cuatro electrones de dos pares no compartidos y dos electrones del enlace doble). Debido a que éste es igual al de un átomo de oxígeno neutro, su carga formal es 0. Del mismo modo, el oxígeno del OH tiene dos enlaces y dos pares de electrones no compartidos, lo que da un conteo de seis electrones y ninguna carga formal.

El oxígeno en la figura 1.5 que posee tres pares no compartidos (seis electrones) y comparte dos electrones con el nitrógeno da un conteo de siete electrones. Esto es uno más que el número de electrones en la capa de valencia de un átomo de oxígeno y, por tanto, su carga formal es −1.

El método descrito para calcular la carga formal es de razonamiento a través de una serie de pasos lógicos. Puede reducirse a la siguiente ecuación:

$$\text{Carga formal} = \text{Número del grupo en la tabla periódica} + \text{Conteo de electrones}$$

donde

$$\text{Conteo de electrones} = \text{Número de electrones no compartidos} + \tfrac{1}{2}(\text{Número de electrones compartidos})$$

PROBLEMA 1.13

Como el ácido nítrico, cada uno de los siguientes compuestos inorgánicos se encontrará con frecuencia en este texto. Calcule la carga formal en cada uno de los átomos en las estructuras de Lewis siguientes.

a) Cloruro de tionilo *b*) Ácido sulfúrico *c*) Ácido nitroso

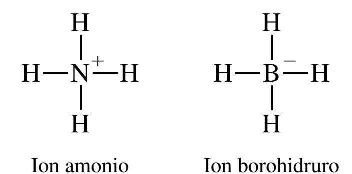
SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La carga formal es la diferencia entre el número de electrones de valencia en el átomo neutro y el conteo de electrones en la estructura de Lewis. (El número de electrones de valencia es igual al número del grupo en la tabla periódica para los elementos del grupo principal.)

	Electrones de valencia del átomo neutro	Conteo de electrones	Carga formal
Azufre:	6	$\frac{1}{2}(6) + 2 = 5$	+1
Oxígeno:	6	$\frac{1}{2}(2) + 6 = 7$	−1
Cloro:	7	$\frac{1}{2}(2) + 6 = 7$	0

Las cargas formales se muestran en la estructura de Lewis del cloruro de tionilo como

:Ö:⁻
|
:C̈l—S̈⁺—C̈l:

Hasta ahora sólo se han considerado moléculas neutras, aquellas en las que las sumas de las cargas formales positivas y negativas son iguales. En el caso de los iones, por supuesto, estas sumas no serán iguales. El catión amonio y el anión borohidruro, por ejemplo, son iones con cargas netas de +1 y −1, respectivamente. El nitrógeno tiene una carga formal de +1 en el ion amonio, y el boro tiene una carga formal de −1 en el borohidruro. Ninguno de los hidrógenos en las estructuras de Lewis mostradas para estos iones lleva una carga formal.



Ion amonio   Ion borohidruro

PROBLEMA 1.14

Verifique que las cargas formales del nitrógeno en el ion amonio y del boro en el ion borohidruro son como se muestra.

Las cargas formales se basan en estructuras de Lewis en las que se considera que los electrones se comparten por igual entre átomos con enlaces covalentes. En realidad, la polarización de los enlaces N—H en el ion amonio y de los enlaces B—H en el borohidruro conduce a cierta transferencia de carga positiva y negativa, respectivamente, a los hidrógenos.

PROBLEMA 1.15

Use la notación δ+ y δ− para mostrar la dispersión de la carga hacia los hidrógenos en NH_4^+ y BH_4^-.

La determinación de las cargas formales de los átomos individuales en las estructuras de Lewis es un factor importante para una buena "contabilidad de electrones". De este modo gran parte de la química orgánica puede hacerse más comprensible siguiendo la pista de los electrones con los que vale la pena tomarse algún tiempo al principio para volverse competentes en la aparentemente simple tarea de contarlos.

1.8 RESONANCIA

Algunas veces puede escribirse más de una fórmula de Lewis para una molécula, en especial si la molécula contiene un enlace doble o triple. Un ejemplo sencillo es el ozono (O_3), para el que se puede escribir la estructura de Lewis:

El ozono se encuentra en la naturaleza, en grandes cantidades en la atmósfera superior donde protege la superficie de la Tierra de gran parte de los rayos ultravioleta del Sol.

Ö⁺
:Ö═   —Ö:⁻

Sin embargo, la fórmula de Lewis para el ozono es inconsistente con la estructura determinada en forma experimental. Con base en la fórmula de Lewis, se esperaría que el ozono tu-

Las distancias de los enlaces se expresarán en picometros (pm), que es una unidad del SI (1 pm = 10^{-12} m). Para convertir pm a unidades angstrom (1 Å = 10^{-10} m), se divide entre 100.

viera dos longitudes de enlace O—O diferentes, una de ellas similar a la distancia del enlace sencillo O—O de 147 pm en el peróxido de hidrógeno (HO—OH) y la otra similar a la distancia del enlace doble O—O de 121 pm en el O_2. De hecho, ambas distancias del enlace son iguales (128 pm); algo más cortas que un enlace sencillo, algo más largas que un enlace doble. *La estructura del ozono requiere que el oxígeno central esté enlazado en forma idéntica con ambos oxígenos terminales*.

Un mapa del potencial electrostático muestra la equivalencia de los dos oxígenos terminales. Se notará, también, que el oxígeno central está azul (carga positiva) y ambos oxígenos terminales están rojos (carga negativa). (Vea sección a color, p. C-1.)



Para explicar situaciones como el enlace en el ozono, pero conservando las fórmulas de Lewis como una herramienta útil para representar la estructura molecular, se desarrolló el concepto de **resonancia**. De acuerdo con el concepto de resonancia, cuando pueden escribirse para una molécula dos o más estructuras de Lewis que *sólo difieren en la distribución de electrones*, ninguna estructura de Lewis única es suficiente para describir su verdadera distribución electrónica. Se dice que la estructura verdadera es un **híbrido de resonancia** de las diversas fórmulas de Lewis que pueden escribirse para la molécula, llamadas **estructuras contribuyentes**. En el caso del ozono, las dos fórmulas de Lewis son equivalentes y contribuyen por igual al híbrido de resonancia. Se usa una flecha con doble punta para representar la resonancia y significa que las fórmulas de Lewis mostradas contribuyen a la estructura electrónica de la molécula, pero por separado no la describen.

$$:\ddot{O}=\overset{+}{\ddot{O}}-\ddot{O}:^{-} \longleftrightarrow {}^{-}:\ddot{O}-\overset{+}{\ddot{O}}=\ddot{O}:$$

La resonancia intenta corregir un defecto fundamental en las fórmulas de Lewis. Las fórmulas de Lewis muestran los electrones como si estuvieran **localizados**; ya sea compartidos entre dos átomos en un enlace covalente o como electrones no compartidos que pertenecen a un solo átomo. En realidad, los electrones se distribuyen en la forma que conduce a su arreglo más estable. Esto a veces significa que un par de electrones está **deslocalizado**, o compartido por varios núcleos. En el caso del ozono, la resonancia intenta mostrar la deslocalización de cuatro electrones (un par no compartido de un oxígeno y dos de los electrones del enlace doble) sobre los tres oxígenos.

Es importante recordar que la flecha de resonancia de doble punta *no* indica un *proceso* en el que las estructuras de Lewis se interconvierten. El ozono, por ejemplo, tiene una *sola* estructura; no oscila entre las dos estructuras de Lewis. En ocasiones se dibuja un promedio de las dos estructuras de Lewis usando una línea punteada para representar un enlace "parcial". En la notación de línea punteada, el oxígeno central está unido a los otros dos por enlaces que son intermedios entre un enlace sencillo y un enlace doble, y cada uno de los oxígenos terminales tiene la mitad de la unidad de carga negativa.

$$-\tfrac{1}{2}\ \ddot{O} \cdots \overset{+}{\ddot{O}} \cdots \ddot{O}\ -\tfrac{1}{2}$$

Notación de línea punteada

PROBLEMA 1.16

La conectividad del ion nitrito (NO_2^-) es ONO. Escriba dos estructuras de Lewis, para el ion nitrito, que obedezcan la regla del octeto. ¿Las dos contribuyen por igual al híbrido de resonancia? (*Pista:* El ion nitrito tiene el mismo número de electrones de valencia que el ozono.)

La escritura de las diversas fórmulas de Lewis que contribuyen a un híbrido de resonancia puede hacerse más fácil usando **flechas curvas** para detectar los electrones deslocalizados. Una estructura de Lewis del ozono se puede convertir en otra al mover pares electrónicos, como se muestra:

El uso principal de las flechas curvas es mostrar el movimiento de los electrones en las reacciones químicas y se describirá en la sección 1.11.

Los pares electrónicos se mueven como lo muestran las flechas curvas $^{-}:\ddot{O}-\overset{+}{\ddot{O}}=\ddot{O}:$ para transformar una fórmula de Lewis en otra $:\ddot{O}=\overset{+}{\ddot{O}}-\ddot{O}:^{-}$

Las flechas curvas muestran el origen y destino de un par de electrones. En el caso del ozono, una flecha comienza en un par no compartido y se convierte en la segunda mitad de un enlace doble. La otra comienza en un enlace doble y se convierte en un par no compartido del otro oxígeno.

PROBLEMA 1.17

Aplique el concepto de resonancia para explicar por qué todas las distancias de enlace C—O en el ion carbonato (CO_3^{2-}) son iguales.

En la mayoría de los casos, las diversas estructuras de resonancia de una molécula no son equivalentes y no contribuyen por igual al híbrido de resonancia. La distribución electrónica de una molécula se parece más a la estructura de resonancia de su principal contribuyente que a cualquiera de sus estructuras alternativas. Por consiguiente, es importante desarrollar algunas generalizaciones concernientes a los factores que hacen una forma de resonancia más importante (más estable) que otra. La tabla 1.6 esboza las características estructurales que permiten predecir situaciones en que es necesario considerar la resonancia, y enumera criterios para evaluar la importancia relativa de las estructuras de Lewis contribuyentes.

PROBLEMA 1.18

Escriba la estructura de resonancia que se obtiene al mover los electrones como lo indican las flechas curvas. Comparar las estabilidades de las dos estructuras de Lewis de acuerdo con los lineamientos en la tabla 1.6. ¿Las dos estructuras de Lewis tienen la misma estabilidad, o una es más estable que la otra? ¿Por qué?

a) $H_2\overset{+}{C}-\ddot{O}(H):$ ⟷

b) H—$\overset{+}{C}$=$\ddot{N}$—H ⟷

c) H—C(—$:\ddot{O}:^{-}$)=$\ddot{N}$—H ⟷

d) H—$\ddot{O}$—$\ddot{N}$=$\ddot{O}$: ⟷

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La flecha curva muestra cómo se mueve un par de electrones no compartido asignado al oxígeno de modo que se convierte en un par compartido por el carbono y el oxígeno. Esto convierte un enlace sencillo en un enlace doble y conduce a una carga formal de +1 en el oxígeno.

$H_2\overset{+}{C}-\ddot{O}(H):$ ⟷ $H_2C=\overset{+}{\ddot{O}}(H)$

La nueva estructura de Lewis es más estable debido a que tiene un enlace covalente más que la estructura original. En la estructura original el carbono no tiene un octeto de electrones, pero en la nueva estructura de Lewis se satisface la regla del octeto tanto para el carbono como para el oxígeno.

Es una buena práctica química representar moléculas con su estructura de Lewis más estable. Sin embargo, la capacidad de escribir formas de resonancia alternativas y evaluar sus contribuciones relativas puede proporcionar conocimientos sobre la estructura molecular y el comportamiento químico.

TABLA 1.6 Introducción a las reglas de resonancia

Regla	Ilustración
I. *¿Cuándo puede considerarse la resonancia?*	
1. La conectividad debe ser la misma en todas las estructuras de resonancia; sólo las posiciones de los electrones pueden variar entre las diversas estructuras contribuyentes.	Las fórmulas de Lewis A y B *no* son forma de resonancia del mismo compuesto. Son *isómeros* (compuestos diferentes con la misma fórmula molecular). Las fórmulas de Lewis A, C y D son formas de resonancia de un mismo compuesto.
2. Cada estructura contribuyente debe tener el mismo número de electrones y la misma carga *neta*. Las cargas formales de los átomos individuales pueden variar entre las diversas estructuras de Lewis.	Las estructuras A, C y D (ejemplo precedente) tienen 18 electrones de valencia y una carga neta de 0, aun cuando difieren respecto a las cargas formales en los átomos individuales. La estructura E tiene 20 electrones de valencia y una carga neta de −2. No es una estructura de resonancia de A, C o D.
3. Cada estructura de Lewis contribuyente debe tener el mismo número de electrones *desapareados*.	La fórmula estructural F tiene las mismas posiciones atómicas y el mismo número de electrones que A, C y D, pero no es una forma de resonancia de ninguna de ellas. F tiene dos electrones desapareados; todos los electrones en A, C y D están apareados.
4. Las estructuras de Lewis en las que se excede la regla del octeto para elementos de la segunda fila no contribuyen a la resonancia. (La regla del octeto puede excederse para elementos que están más allá de la segunda fila.)	Las estructuras de Lewis G y H son contribuyentes de resonancia para la estructura del ácido nítrico. La fórmula estructural I no es una estructura de Lewis permisible debido a que tiene 10 electrones alrededor del nitrógeno.

(*continúa*)

TABLA 1.6 Introducción a las reglas de resonancia (*continuación*)

Regla	Ilustración
II. *¿Cuál es la forma de resonancia que contribuye más?*	
5. En tanto no se exceda la regla del octeto por elementos de la segunda fila, la estructura de resonancia con el mayor número de enlaces covalentes contribuye más al híbrido de resonancia. En general, el máximo número de enlaces y el cumplimiento de la regla del octeto, van en el mismo sentido.	De las dos estructuras de Lewis para el formaldehído, el contribuyente principal J tiene un enlace más que el contribuyente menor K. $H_2C{=}\ddot{O}: \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}\ddot{O}:^{-}$ J (contribuyente principal) K (contribuyente menor)
6. Cuando dos o más estructuras de Lewis satisfacen la regla del octeto, el contribuyente principal es aquél con la menor separación de los átomos con cargas opuestas.	Las dos estructuras de Lewis L y M para el ácido nitroso tienen el mismo número de enlaces, pero L es más estable porque carece de la separación de carga positiva y negativa que caracteriza a M. $H{-}\ddot{O}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \longleftrightarrow H{-}\overset{+}{O}{=}\ddot{N}{-}\ddot{O}:^{-}$ L (contribuyente principal) M (contribuyente menor)
7. Entre fórmulas estructurales que satisfacen la regla del octeto y en las que uno o más átomos tienen una carga formal, el contribuyente principal es aquél en el que la carga negativa reside en el átomo más electronegativo.	La estructura de Lewis más estable para el ion cianato es N porque la carga negativa está en el oxígeno. $:N{\equiv}C{-}\ddot{O}:^{-} \longleftrightarrow :\overset{-}{\ddot{N}}{=}C{=}\ddot{O}:$ N (contribuyente principal) O (contribuyente menor) En O la carga negativa está en el nitrógeno. El oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno y puede soportar mejor una carga negativa.
III. *¿Cuál es el efecto de la resonancia?*	
8. La deslocalización electrónica estabiliza una molécula. La resonancia es una forma de mostrarla. Por consiguiente, la verdadera distribución electrónica es más estable que cualquiera de las estructuras de Lewis contribuyentes. El grado de estabilización es mayor cuando las estructuras contribuyentes tienen la misma estabilidad.	Las estructuras P, Q y R para el ion carbonato son equivalentes y contribuyen por igual a la distribución electrónica. La verdadera estructura del ion carbonato es un híbrido de P, Q y R y es más estable que cualquiera de ellas. P $\longleftrightarrow$ Q $\longleftrightarrow$ R

Aprendizaje por modelado

Ya en el siglo XIX muchos químicos construyeron modelos a escala para entender mejor la estructura molecular. Se puede tener una idea más clara de las características que afectan la estructura y la reactividad cuando se examina la forma tridimensional de una molécula. En la figura 1.6 se muestran varios tipos de modelos moleculares para el metano. Es probable que los modelos más comunes sean los de esferas y barras (figura 1.6*b*), los cuales ponen aproximadamente la msima atención a los átomos y a los enlaces que los unen. Los modelos de armazón (figura 1.6*a*) y los modelos espaciales (figura 1.6*c*) representan extremos opuestos. Los modelos de armazón destacan el patrón de enlaces de una molécula mientras ignoran el tamaño de los átomos. Los modelos espaciales destacan el volumen que ocupan los átomos individuales a costa de una descripción clara de los enlaces; son más útiles en los casos en que se desea examinar la forma molecular completa y evaluar qué tanto se aproximan entre sí dos átomos no enlazados.

Los primeros modelos de esferas y barras eran exactamente eso: esferas de madera con orificios en los que se introducían conectores para unir los átomos. En la década de 1960 aparecieron versiones de plástico, incluyendo juegos estudiantiles relativamente baratos, que demostraron ser un auxiliar de aprendizaje valioso. Los modelos de armazón de acero inoxidable a escala y los modelos espaciales de plástico, aunque relativamente caros, eran equipo estándar en la mayoría de los laboratorios de investigación.

Las representaciones basadas en gráficos computarizados están reemplazando con rapidez a los modelos moleculares clásicos. En efecto, el término "modelado molecular", como se usa ahora en la química orgánica, implica modelos generados por computadora. Todos los modelos de metano que se muestran en la figura 1.6 se dibujaron en una computadora personal usando software que posee la característica de exhibir e imprimir la misma molécula en formatos de armazón, esferas y barras, y espacial. Además de permitir la rápida construcción de los modelos, aun el software más simple permite girarlos y verlos desde una variedad de perspectivas.

Por muy útiles que sean los modelos moleculares, son limitados porque sólo muestran la localización de los átomos y el espacio que ocupan. Otra dimensión importante de la estructura molecular es su distribución electrónica. Se introdujeron los mapas del potencial electrostático en la sección 1.5 como una forma de ilustrar la distribución de la carga y se continuarán usando a lo largo del texto. La figura 1.6*d* muestra el mapa del potencial electrostático del metano. Su forma completa es similar al volumen ocupado por el modelo espacial. Las regiones más ricas en electrones están más cerca del carbono y las más pobres en electrones están más cerca de los hidrógenos.

La química orgánica es una ciencia muy visual y el modelado por computadora está haciéndola aún más.

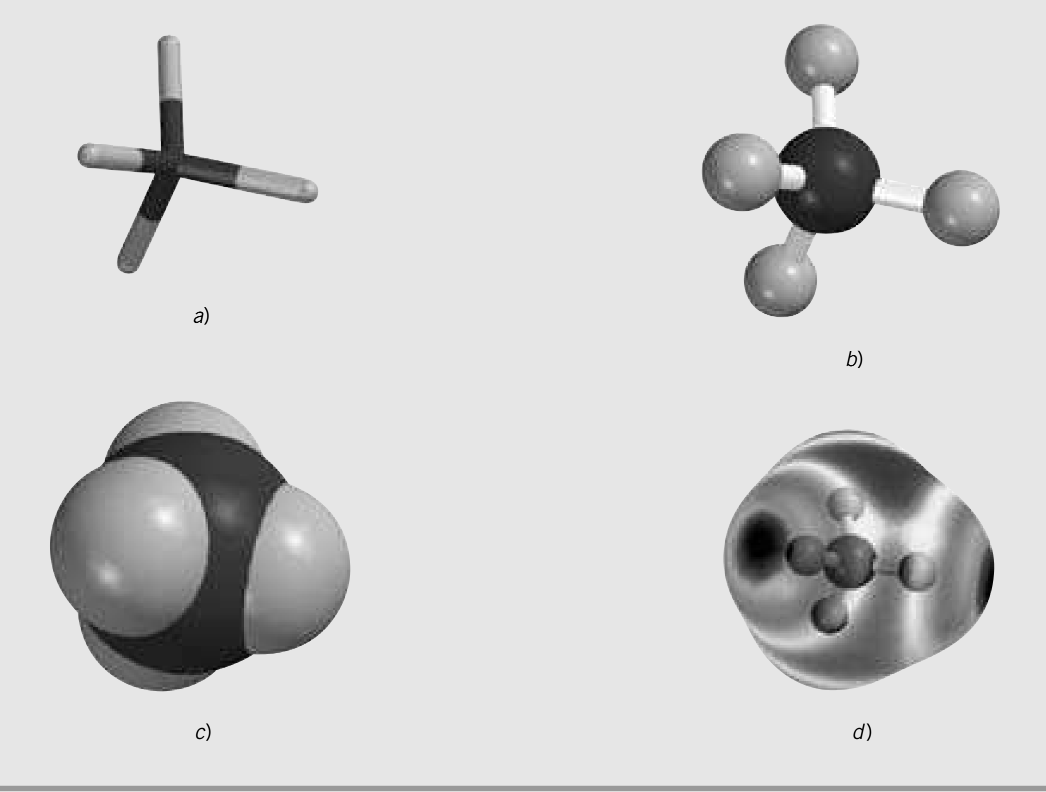


FIGURA 1.6 Modelos moleculares del metano (CH_4). *a*) Los modelos de armazón (tubo) muestran los enlaces que unen a los átomos, pero no a los átomos en sí. *b*) Los modelos de esferas y barras (esferas y conectores) muestran los átomos como esferas y los enlaces como barras. *c*) Los modelos espaciales representan el tamaño molecular completo; el radio de cada esfera se aproxima al radio van der Waals del átomo. *d*) Un mapa del potencial electrostático del metano. (Vea sección a color, p. C-2.)

1.9 LAS FORMAS DE ALGUNAS MOLÉCULAS SIMPLES

Hasta aquí se ha destacado la estructura en función de la "contabilidad de electrones". Ahora se pondrá atención a la geometría molecular y se verá cómo se puede comenzar a relacionar la forma tridimensional de una molécula con su fórmula de Lewis. La tabla 1.7 enumera algunos compuestos sencillos que ilustran las geometrías que se verán con más frecuencia en el estudio de la química orgánica.

El metano (CH_4) es una molécula tetraédrica; sus cuatro hidrógenos ocupan los vértices de un tetraedro con el carbono en su centro. En la figura 1.6 se mostraron varios tipos de modelos moleculares del metano, y la tabla 1.7 recuerda su geometría tetraédrica con un modelo de esferas y barras. La tabla 1.7 también muestra un método común para representar la tridimensionalidad usando diferentes tipos de enlace. Una cuña sólida (▬) representa un enlace

TABLA 1.7 RPECV y geometría molecular

Compuesto	Fórmula estructural	Repulsión de pares electrónicos	Arreglo de pares electrónicos	Forma molecular	Modelo molecular
Metano (CH_4)	109.5° H, H, 109.5°, 109.5° C—H, H 109.5°	El carbono tiene cuatro pares compartidos	Tetraédrico	**Tetraédrica**	
Agua (H_2O)	105° H, H, Ö:	El oxígeno tiene dos pares enlazados y dos pares no compartidos	Tetraédrico	**Angular**	
Amoniaco (NH_3)	107° H, H, N:, H	El nitrógeno tiene tres pares compartidos y un par no compartido	Tetraédrico	**Piramidal trigonal**	
Trifluoruro de boro (BF_3)	120° :F̤: B—F̤: :F̤:	El boro tiene tres pares compartidos	Plano trigonal	**Plana trigonal**	
Formaldehído (H_2CO)	H, C=Ö:, H	El carbono tiene dos pares compartidos y un enlace doble, el cual se cuenta como un par compartido	Plano trigonal	**Plana trigonal**	
Dióxido de carbono (CO_2)	180° :Ö=C=Ö:	El carbono tiene dos enlaces dobles, los cuales se cuentan como dos pares compartidos	Lineal	**Lineal**	

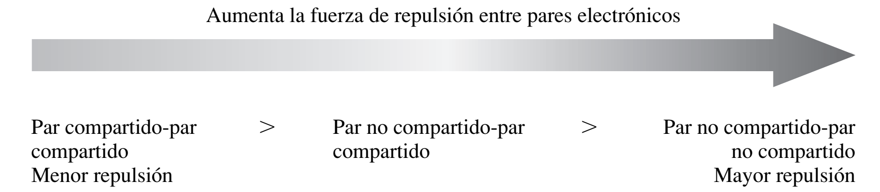
que se proyecta hacia usted, una cuña punteada (▪▪▪) uno que apunta en sentido contrario a usted y una línea simple (—) un enlace que se encuentra en el plano del papel.

Aunque hay cierta reserva respecto al modelo RPECV como una *explicación* para las geometrías moleculares, sigue siendo una *herramienta* útil para predecir las formas de los compuestos orgánicos.

La geometría tetraédrica del metano con frecuencia se explica con el **modelo de repulsión de los pares electrónicos de la capa de valencia (RPECV)**. El modelo RPECV se basa en la idea de que un par electrónico, ya sea un par compartido o un par no compartido, asociados con un átomo particular estará lo más lejos posible de los otros pares electrónicos del átomo. Por tanto, una geometría tetraédrica permite que los cuatro enlaces del metano estén separados al máximo y se caracteriza por ángulos H—C—H de 109.5°, un valor conocido como **ángulo tetraédrico**.

El agua, el amoniaco y el metano comparten la característica común de un arreglo aproximadamente tetraédrico de cuatro pares de electrones. Debido a que la forma de una molécula se describe de acuerdo con las posiciones de sus átomos, más que por la orientación de sus pares electrónicos, se dice que el agua es *angular* y el amoniaco es *piramidal trigonal*.

El ángulo H—O—H en el agua (105°) y los ángulos H—N—H en el amoniaco (107°) son ligeramente más pequeños que el ángulo tetraédrico. Estas contracciones del ángulo de enlace se explican con facilidad con el modelo RPECV al razonar que los pares compartidos ocupan menos espacio que los pares no compartidos. Un par compartido siente la fuerza de atracción de dos núcleos y se mantiene con mayor fuerza que un par no compartido localizado en un átomo. Por tanto, las fuerzas de repulsión aumentan en el sentido que se muestra (Vea sección a color, p. C-2.):



Las repulsiones entre los cuatro pares compartidos del metano forman el ángulo tetraédrico normal de 109.5°. Las repulsiones entre el par no compartido del nitrógeno en el amoniaco y los tres pares compartidos causan que los ángulos par compartido-par compartido H—N—H sean más pequeños que 109.5°. En el agua, la fuerza de repulsión más grande implica a los dos pares no compartidos del oxígeno. Conforme aumenta la distancia entre los dos pares no compartidos, disminuye el ángulo H—O—H.

El trifluoruro de boro es una molécula *plana trigonal*. Tiene seis electrones, dos para cada enlace B—F, asociados con la capa de valencia del boro. Estos tres pares enlazados están más separados cuando son coplanares, con ángulos de enlace F—B—F de 120°.

PROBLEMA 1.19

La sal borohidruro de sodio, $NaBH_4$, tiene un enlace iónico entre el Na^+ y el anión BH_4^-. ¿Cuáles son los ángulos H—B—H en el anión borohidruro?

Los enlaces múltiples son tratados como una sola unidad en el modelo RPECV. El formaldehído es una molécula plana trigonal en la que los electrones del enlace doble y aquéllos de los dos enlaces sencillos están separados al máximo. Un arreglo lineal de átomos en el dióxido de carbono permite que los electrones en un enlace doble estén lo más lejos posible de los electrones en el otro enlace doble.

PROBLEMA 1.20

Especifique la forma de las siguientes especies:

a) H—C≡N: (cianuro de hidrógeno)

b) H_4N^+ (ion amonio)

c) $^-$:N̈=$\overset{+}{N}$=N̈:$^-$ (ion azida)

d) CO_3^{2-} (ion carbonato)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La estructura que se muestra explica todos los electrones del cianuro de hidrógeno. No hay pares electrónicos no compartidos asociados con el carbono y, por tanto, la estructura se determina por la separación máxima entre su enlace sencillo con el hidrógeno y el enlace triple con el nitrógeno. El cianuro de hidrógeno es una molécula *lineal.*

1.10 MOMENTOS DIPOLARES MOLECULARES

Se puede combinar el conocimiento de la geometría molecular con la polaridad de los enlaces químicos para predecir si una molécula tiene un momento dipolar o no. El momento dipolar molecular es la resultante de todos los momentos dipolares de enlaces individuales de una sustancia. Algunas moléculas, como el dióxido de carbono, tienen enlaces polares, pero carecen de un momento dipolar debido a que su geometría causa que se cancelen los dipolos del enlace C═O individual.

:Ö═C═Ö: Momento dipolar = 0 D

Dióxido de carbono

El tetracloruro de carbono, con cuatro enlaces polares C—Cl y una forma tetraédrica, no tiene momento dipolar neto, debido a que la resultante de los cuatro dipolos del enlace, como se muestra en la figura 1.7, es cero. El diclorometano, por otra parte, tiene un momento dipolar de 1.62 D. Los dipolos de los enlaces C—H refuerzan los dipolos de los enlaces C—Cl.

PROBLEMA 1.21

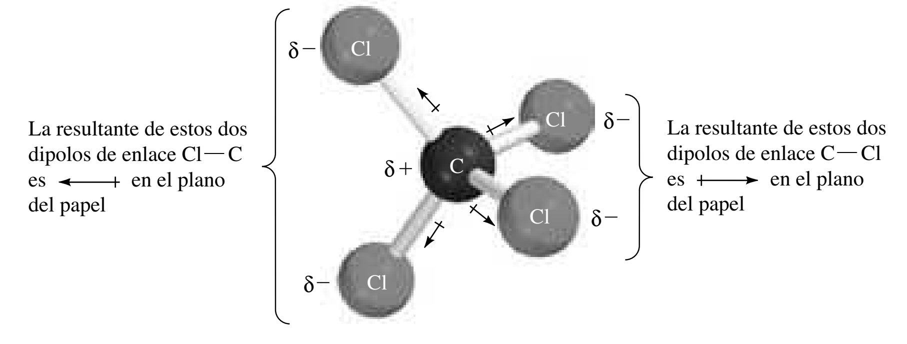
¿De los siguientes compuestos, cuál se esperaría que tuviera un momento dipolar? Si la molécula tiene un momento dipolar, especificar su dirección.

a) BF_3 *c*) CH_4 *e*) CH_2O

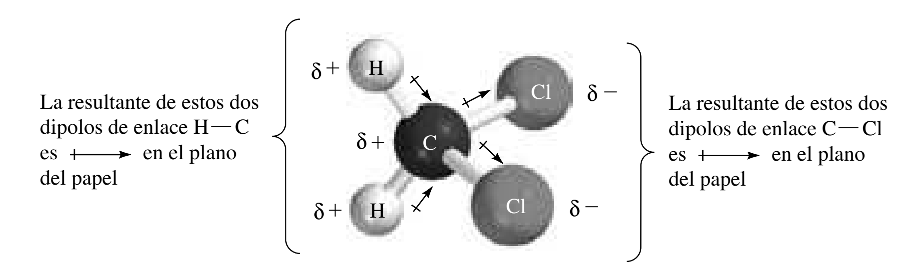
b) H_2O *d*) CH_3Cl *f*) HCN

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La molécula de trifluoruro de boro es plana con ángulos de enlace de 120°. Aunque cada enlace boro-flúor es polar, sus efectos combinados se cancelan y la molécula no tiene momento dipolar.

μ = 0 D



a) Hay una cancelación mutua de los dipolos de enlace individuales en el tetracloruro de carbono. No tiene momento dipolar.



b) Los dipolos de enlace H—C refuerzan el momento del enlace C—Cl en el diclorometano. La molécula tiene un momento dipolar de 1.62 D.

FIGURA 1.7 Contribución de los momentos dipolares de enlace individuales a los momentos dipolares moleculares de *a*) tetracloruro de carbono (CCl_4) y *b*) diclorometano (CH_2Cl_2).

El párrafo inicial de este capítulo destacaba que la química analiza la relación entre la estructura y las propiedades. Se acaba de ver una de esas relaciones. A partir de la estructura de Lewis de una molécula, se puede usar la electronegatividad para conocer la polaridad de los enlaces y combinar esto con el RPECV para predecir si la molécula tiene un momento dipolar. En las siguientes secciones se verá la relación entre la estructura y la *reactividad química* cuando se revisen los ácidos y las bases.

1.11 FLECHAS CURVAS Y REACCIONES QUÍMICAS

En la sección 1.8 se introdujo la notación de las flechas curvas como una herramienta para convertir de manera sistemática una fórmula de resonancia en otra. Un uso más común de las flechas curvas es para indicar el movimiento de electrones en las reacciones químicas. El resto de este capítulo introduce la química ácido-base e ilustra cómo la notación de flechas curvas aumenta nuestra comprensión de las reacciones químicas al enfocarse en el movimiento de electrones.

Hay dos clases de flechas curvas. Una flecha con punta completa (↷) muestra el movimiento de un par de electrones, ya sea un par enlazado o un par solitario. Una flecha con media punta, o de anzuelo (↷), muestra el movimiento de un electrón. Por ahora sólo se estudiarán las reacciones que implican pares electrónicos y se centran en las flechas con punta completa.

Se empezará con algunos ejemplos sencillos —reacciones que implican sólo un par de electrones. Suponer que la molécula A—B se disocia en el catión A^+ y el anión B^-. Una ecuación química para esta reacción podría escribirse como:

$$AB \longrightarrow A^+ + B^-$$

De manera alternativa, se puede escribir:

$$A\text{—}B \longrightarrow A^+ + :B^-$$

La reacción es la misma, pero la segunda ecuación proporciona más información al incluir el enlace que se rompe durante la disociación y mostrar el movimiento de los electrones. La flecha curva comienza donde estaban originalmente los electrones (en el enlace) y apunta hacia el átomo B como su destino, donde se convierten en un par no compartido del anión B^-.

Para ilustrar se muestra la disociación del ácido carbónico, que corresponde a lo que se acaba de describir para A—B. Una molécula neutra (H_2CO_3) se disocia en un catión (H^+) y un anión (HCO_3^-).

$$H_2CO_3 \longrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Ácido carbónico   Protón   Ion hidrógeno carbonato

De manera más general, no siempre es necesario que el reactivo sea una molécula neutra. Puede ser un ion como el ion hdrógeno carbonato que se produjo en la reacción anterior.

$$HCO_3^- \longrightarrow H^+ + CO_3^{2-}$$

Ion hidrógeno carbonato   Protón   Ion carbonato

En este caso, el HCO_3^- se disocia en H^+ y CO_3^{2-}. Aunque las disociaciones de H_2CO_3 y HCO_3^- difieren respecto a las cargas de sus reactivos y productos, la carga neta general se conserva en ambos. El ácido carbónico es neutro y se disocia en un ion +1 y un ion −1. La carga neta es 0 tanto para el reactivo como para los productos. El hidrógeno carbonato tiene una carga de −1 y se disocia en un ion +1 y un ion −2. La carga neta es −1 en ambos lados de la ecuación. La carga, al igual que la masa, se conserva en todas las reacciones químicas.

PROBLEMA 1.22

Usando flechas curvas para indicar el razonamiento, muestre los productos de las siguientes disociaciones. Incluya las cargas formales y los pares electrónicos no compartidos. Revise las respuestas para asegurarse de que se conserva la carga. [La reacción en *a*) reaparecerá en una forma importante en la sección 4.8; la reacción en *b*) reaparece en la sección 8.6.]

a) $H_2\overset{+}{O}{:}-C(CH_3)_3$

b) $(CH_3)_3C-\ddot{Br}{:}$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La flecha curva indica que el enlace C—O se rompe y el par de electrones de ese enlace se convierte en un par electrónico no compartido del oxígeno.

$$H_2\overset{+}{O}{:}-C(CH_3)_3 \longrightarrow H_2\ddot{O}{:} + (CH_3)_3C^+$$

El agua es un producto de la reacción. La especie orgánica producida es un catión. Su carbono central tiene seis electrones en su capa de valencia y una carga formal de +1. La carga se conserva en la reacción. La carga neta tanto en el lado izquierdo como en el lado derecho de la ecuación es +1.

Lo inverso de una disociación es una combinación, como la formación de un enlace covalente entre un catión A^+ y un anión B^-.

$$A^+ + {:}B^- \longrightarrow A{-}B$$

Aquí la flecha curva comienza en el par no compartido de B^- y apunta hacia A^+. Los electrones fluyen de sitios de mayor a menor densidad electrónica. El par electrónico no compartido de B^- se convierte en el par de electrones compartidos en el enlace A—B. De nuevo, son posibles varias combinaciones de cargas en tanto se conserve la carga.

PROBLEMA 1.23

Escriba ecuaciones, incluyendo flechas curvas, que describan las reacciones inversas del problema 1.22.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Primero escriba la ecuación para el proceso inverso. A continuación, use una flecha curva para mostrar que el par electrónico del enlace C—O en el producto se origina como un par electrónico no compartido del oxígeno en el agua.

$$H_2\ddot{O}{:} + (CH_3)_3C^+ \longrightarrow H_2\overset{+}{O}{:}-C(CH_3)_3$$

Muchas reacciones combinan la formación con la ruptura de enlaces y requieren más de una flecha curva.

$$^-A{:} + B{-}C \longrightarrow A{-}B + {:}C^-$$

Un ejemplo es una reacción que se expondrá en detalle en la sección 8.3.

$$H-\ddot{O}{:}^- + H_3C-\ddot{Br}{:} \longrightarrow H-\ddot{O}-CH_3 + {:}\ddot{Br}{:}^-$$

Un par electrónico no compartido de un oxígeno con carga negativa se convierte en un par de electrones compartidos en un enlace C—O.

Un proceso muy común implica la transferencia de un protón de un átomo a otro. Un ejemplo es la reacción que ocurre cuando el bromuro de hidrógeno gaseoso se disuelve en agua.

$$H_2\ddot{O}: + H-\ddot{Br}: \longrightarrow H_2\overset{+}{O}-H + :\ddot{Br}:^-$$

Otras numerosas reacciones de transferencia de protón aparecerán en el resto de este capítulo.

PROBLEMA 1.24

Cuando se acidifica una solución de NaSH en agua, se produce H_2S. Complete la siguiente ecuación y muestre el movimiento de los electrones por medio de flechas curvas. ¿La carga neta es la misma en ambos lados de la ecuación?

$$H_2\overset{+}{O}-H + {}^-:\ddot{S}-H \longrightarrow$$

La notación con flechas curvas también se aplica a las reacciones en las que se forman o se rompen enlaces dobles y triples. Sólo un componente (un par de electrones) del enlace doble o triple está implicado. Algunos ejemplos incluyen:

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 + H-\ddot{Br}: \longrightarrow (H_3C)_2\overset{+}{C}-CH_3 + :\ddot{Br}:^-$$

$$H_3N: + H_2C{=}\ddot{O}: \longrightarrow H_3\overset{+}{N}-CH_2-\ddot{O}:^-$$

Antes de concluir esta sección y pasar a los ácidos y las bases, se debe destacar un punto importante.

- *Se debe resistir la tentación de usar flechas curvas para mostrar el movimiento de átomos*. Las flechas curvas siempre muestran el movimiento de los *electrones*.

Aunque llamen la atención los átomos cuando se observa una ecuación química, seguir los electrones proporciona una comprensión más clara de la forma en que los reactivos se convierten en productos.

1.12 ÁCIDOS Y BASES: LA PERSPECTIVA DE ARRHENIUS

Los ácidos y las bases son una parte importante de la química orgánica, pero el énfasis es muy diferente de aquél con el que se analizan en los cursos de química general. La mayor parte de la atención en la química general se pone en los cálculos numéricos: pH, porcentaje de ionización, problemas de soluciones amortiguadoras, entre otros. Algo de esto reaparece en la química orgánica, pero son de interés sobre todo las funciones que desempeñan los ácidos y las bases como reactivos, productos y catalizadores en reacciones químicas. Se empezará por revisar algunas ideas generales sobre los ácidos y las bases.

De acuerdo con la teoría propuesta por Svante Arrhenius, un químico sueco y ganador del premio Nobel de Química en 1903, un ácido es una sustancia que se ioniza y cede protones cuando se disuelve en agua.

$$\text{H—A} \rightleftharpoons \text{H}^+ + :\text{A}^-$$

Ácido Protón Anión

Una base se ioniza y cede iones hidróxido.

$$\text{M—}\ddot{\underset{..}{\text{O}}}\text{—H} \rightleftharpoons \text{M}^+ + {}^-:\ddot{\underset{..}{\text{O}}}\text{—H}$$

Base Catión Ion hidróxido

Los ácidos difieren en el grado de ionización. Los que se ionizan por completo se llaman **ácidos fuertes**; los que no lo hacen son **ácidos débiles**. Del mismo modo, las **bases fuertes** se ionizan por completo; las **bases débiles**, no.

La fuerza de un ácido débil se mide por su **constante de disociación ácida**, la cual es la constante de equilibrio K_a para su ionización en solución acuosa.

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][:\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Una forma conveniente de expresar la fuerza de un ácido es por su pK_a, definido como:

$$\text{p}K_a = -\log_{10} K_a$$

Por tanto, el ácido acético con $K_a = 1.8 \times 10^{-5}$ tiene una pK_a de 4.7. La ventaja de la pK_a sobre la K_a es que evita los exponenciales. Es probable que se esté más familiarizado con K_a, pero la mayoría de los químicos orgánicos y bioquímicos usan pK_a. Es una buena idea comprender ambos sistemas, así que se debe practicar la conversión de K_a en pK_a y viceversa.

PROBLEMA 1.25

El ácido salicílico, materia prima para la preparación de la aspirina, tiene una K_a de 1.06×10^{-3}. ¿Cuál es su pK_a?

PROBLEMA 1.26

El cianuro de hidrógeno (HCN) tiene una pK_a de 9.1. ¿Cuál es su K_a?

1.13 ÁCIDOS Y BASES: LA PERSPECTIVA DE BRØNSTED-LOWRY

Una teoría más general de los ácidos y las bases fue propuesta en forma independiente por Johannes Brønsted (Dinamarca) y Thomas M. Lowry (Inglaterra) en 1923. Según el enfoque de Brønsted-Lowry, un ácido es un **donador de protones** y una base es un **aceptor de protones**. La reacción que ocurre entre un ácido y una base es una **transferencia de protones**.

$$\text{B}: + \text{H—A} \rightleftharpoons \overset{+}{\text{B}}\text{—H} + :\text{A}^-$$

Base Ácido Ácido conjugado Base conjugada

En la ecuación que se muestra, la base usa un par de electrones no compartido para remover un protón de un ácido. La base se convierte en su **ácido conjugado**, y el ácido se convierte en su **base conjugada**. Una base y su ácido conjugado siempre difieren por un solo protón. Del mismo modo, un ácido y su base conjugada siempre difieren por un solo protón.

En la perspectiva de Brønsted-Lowry, un ácido no se disocia en el agua; transfiere un protón al agua. El agua actúa como una base.

$$H_2\ddot{O}: + H{-}A \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}{-}H + :A^-$$

Agua (base) | Ácido | Ácido conjugado del agua | Base conjugada

El nombre sistemático para el ácido conjugado del agua (H_3O^+) es **ion oxonio**. Su nombre común es **ion hidronio**.

PROBLEMA 1.27

Escriba una ecuación para la transferencia del protón del cloruro de hidrógeno (HCl) a

a) Amoniaco ($:NH_3$) *b*) Trimetilamina [$(CH_3)_3N:$]

Identifique el ácido, la base, el ácido conjugado y la base conjugada y use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

SOLUCIÓN MUESTRA Se ha dicho que se transfiere un protón del HCl al $:NH_3$. Por consiguiente, el HCl es el ácido de Brønsted y el $:NH_3$ es la base de Brønsted.

$$H_3N: + H{-}\ddot{Cl}: \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}{-}H + :\ddot{Cl}:^-$$

Amoniaco (base) | Cloruro de hidrógeno (ácido) | Ion amonio (ácido conjugado) | Ion cloruro (base conjugada)

La constante de disociación ácida K_a tiene la misma forma en el enfoque de Brønsted-Lowry que en el de Arrhenius, pero se expresa con la concentración de H_3O^+ en lugar de H^+. Los términos de concentración $[H_3O^+]$ y $[H^+]$ se consideran cantidades equivalentes en las expresiones de las constantes de equilibrio.

$$K_a = \frac{[H_3O^+][:A^-]}{[HA]}$$

Aun cuando el agua es un reactivo (una base de Brønsted), su concentración no aparece en la expresión de K_a porque es el disolvente. Por convenio, para las expresiones de las constantes de equilibrio se omiten los términos de concentración para sólidos, líquidos y disolventes puros.

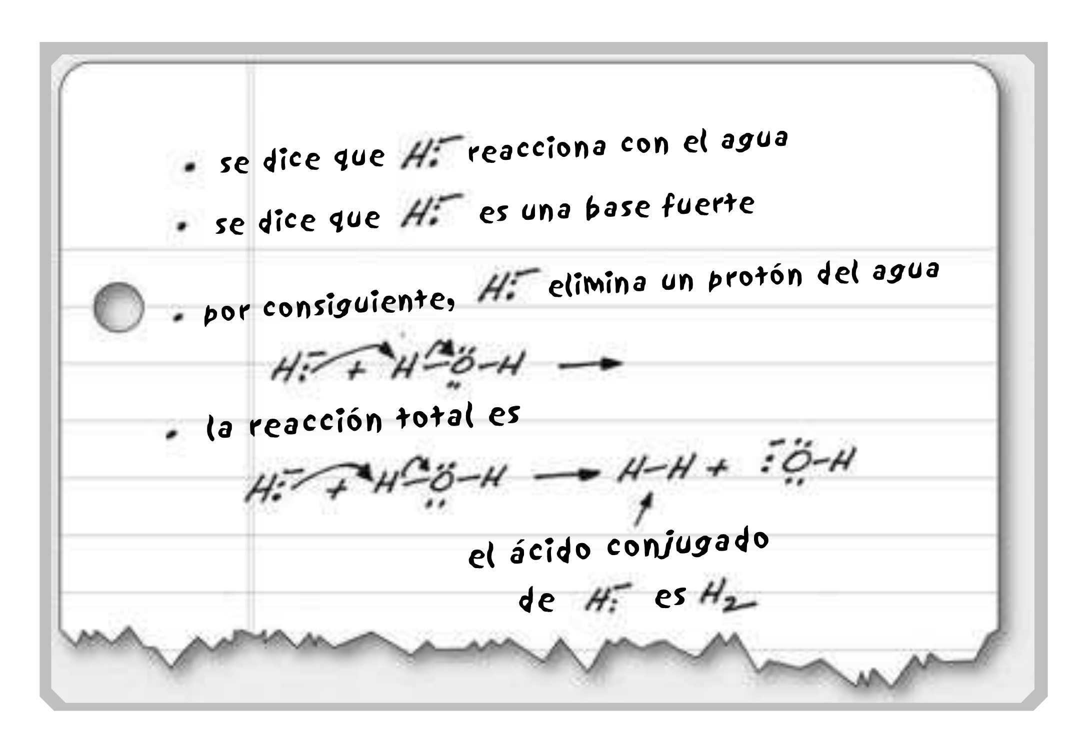
El agua también puede ser un ácido de Brønsted, cuando dona un protón a una base. La amida de sodio ($NaNH_2$), por ejemplo, es una fuente del ion amida, fuertemente básico, que reacciona con el agua para formar amoniaco.

$$H_2\ddot{N}:^- + H{-}\ddot{O}{-}H \rightleftharpoons H_2\ddot{N}{-}H + {}^-:\ddot{O}{-}H$$

Ion amida (base) | Agua (ácido) | Amoniaco (ácido conjugado) | Ion hidróxido (base conjugada)

PROBLEMA 1.28

El hidruro de potasio (KH) es una fuente del ion hidruro ($:H^-$) fuertemente básico. Usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones, escriba una ecuación para la reacción del ion hidruro con el agua. ¿Cuál es el ácido conjugado del ion hidruro?



En la tabla 1.8 se listan algunos ácidos, sus constantes de disociación y sus bases conjugadas. La lista es más extensa de lo que se necesita hasta este punto, pero se regresará a ella de manera repetida a lo largo del texto, conforme se introduzcan aspectos nuevos del comportamiento ácido-base. La tabla está organizada de modo que la fuerza del ácido disminuye de arriba hacia abajo. Por el contrario, la fuerza de la base conjugada aumenta de arriba hacia abajo. Por tanto, *cuanto más fuerte es el ácido*, *más débil es la base conjugada*. *Cuanto más fuerte es la base*, *más débil es su ácido conjugado*.

TABLA 1.8 Constantes de disociación (pK_a) de los ácidos

Ácido	pK_a	Fórmula	Base conjugada	Se expone en la sección
Yoduro de hidrógeno	−10.4	**H**I	I^-	1.15
Bromuro de hidrógeno	−5.8	**H**Br	Br^-	1.15
Ácido sulfúrico	−4.8	**H**OSO_2OH	$HOSO_2O^-$	1.16
Cloruro de hidrógeno	−3.9	**H**Cl	Cl^-	1.15
Ion hidronio*	−1.7	$\mathbf{H_3}O^+$	H_2O	1.16
Ácido nítrico	−1.4	**H**ONO_2	$^-ONO_2$	1.15
Ion hidrógeno sulfato	2.0	**H**OSO_2O^-	$^-OSO_2O^-$	1.16
Fluoruro de hidrógeno	3.1	**H**F	F^-	1.15
Ion anilinio	4.6	$C_6H_5\overset{+}{N}\mathbf{H_3}$	$C_6H_5NH_2$	22.4
Ácido acético	4.7	$CH_3C(=O)O\mathbf{H}$	$CH_3C(=O)O^-$	1.15; 19.4
Ion piridinio	5.2	(piridina con $\overset{+}{N}$–**H**)	(piridina con N:)	1.14; 22.4

*Para las reacciones ácido-base en que el agua es el disolvente, la pK_a del H_3O^+ es cero y la pK_a del H_2O es 14. (*continúa*)

TABLA 1.8 Constantes de disociación (pK_a) de los ácidos (*continuación*)

Ácido	pK_a	Fórmula	Base conjugada	Se expone en la sección
Ácido carbónico	6.4	$\mathbf{H}_2CO_3$	HCO_3^-	19.9
Sulfuro de hidrógeno	7.0	$\mathbf{H}_2S$	HS^-	15.13
2,4-Pentanodiona	9	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}C\mathbf{H}_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$	18.1
Cianuro de hidrógeno	9.1	$\mathbf{H}CN$	CN^-	
Ion amonio	9.3	$N\mathbf{H}_4^+$	NH_3	1.14; 22.4
Glicina	9.6	$\mathbf{H}_3\overset{+}{N}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-$	$H_2NCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-$	27.3
Fenol	10	$C_6H_5O\mathbf{H}$	$C_6H_5O^-$	1.16; 24.4
Ion hidrógeno carbonato	10.2	$\mathbf{H}CO_3^-$	CO_3^{2-}	19.9
Metanotiol	10.7	$CH_3S\mathbf{H}$	CH_3S^-	15.13
Ion dimetilamonio	10.7	$(CH_3)_2\overset{+}{N}\mathbf{H}_2$	$(CH_3)_2NH$	22.4
Acetoacetato de etilo	11	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}C\mathbf{H}_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$	21.1
Malonato de dietilo	13	$CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C\mathbf{H}_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$	$CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$	21.8
Metanol	15.2	$CH_3O\mathbf{H}$	CH_3O^-	1.15
2-Metilpropanal	15.5	$(CH_3)_2C\mathbf{H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$	$(CH_3)_2\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$	18.1
Agua*	15.7	$\mathbf{H}_2O$	HO^-	1.15
Etanol	16	$CH_3CH_2O\mathbf{H}$	$CH_3CH_2O^-$	1.15
Ciclopentadieno	16	C_5H_6	$C_5H_5^-$	11.21
Alcohol isopropílico	17	$(CH_3)_2CHO\mathbf{H}$	$(CH_3)_2CHO^-$	1.15
Alcohol *ter*-butílico	18	$(CH_3)_3CO\mathbf{H}$	$(CH_3)_3CO^-$	1.15
Acetona	19	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}C\mathbf{H}_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H_2$	18.1
Acetato de etilo	24	$C\mathbf{H}_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$	$H_2\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$	21.1
Acetileno	26	$HC\equiv C\mathbf{H}$	$HC\equiv C\!:^-$	9.5
Amoniaco	36	$N\mathbf{H}_3$	H_2N^-	1.15
Diisopropilamina	36	$[(CH_3)_2CH]_2N\mathbf{H}$	$[(CH_3)_2CH]_2N^-$	18.1
Benceno	43	$C_6H_5\mathbf{H}$	$C_6H_5^-$	14.5
Etileno	45	$H_2C{=}C\mathbf{H}_2$	$H_2C{=}\overset{-}{\ddot{C}}H$	9.4; 9.5
Metano	60	$C\mathbf{H}_4$	$:\overset{-}{C}H_3$	1.15; 14.5
Etano	62	$CH_3C\mathbf{H}_3$	$CH_3\overset{-}{\ddot{C}}H_2$	14.5

*Para las reacciones ácido-base en que el agua es el disolvente, la pK_a del H_3O^+ es cero y la pK_a del H_2O es 14.
Las colecciones de la web de datos de pK_a incluyen las de H. Reich (Universidad de Wisconsin) en *http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/kacont.htm* y la de D. Ripin y D.A. Evans (Harvard) en *http://daecr1.harvard.edu/pka/pka.html.*

1.14 ¿QUÉ LE SUCEDIÓ A pK_b?

El enfoque de Brønsted-Lowry que implica relaciones conjugadas entre ácidos y bases hace innecesaria una constante de basicidad K_b separada. En lugar de tener tablas separadas enumerando K_a para ácidos y K_b para bases, la práctica usual es indicar sólo K_a o pK_a como se hizo en la tabla 1.8. La asignación de la basicidad relativa sólo requiere recordar que cuanto más débil es el ácido, más fuerte es la base conjugada y encontrar el par ácido-base apropiado en la tabla.

Suponga, por ejemplo, que desea comparar las basicidades del amoniaco y la piridina.

Amoniaco Piridina

La base más fuerte se deriva del ácido conjugado más débil. Por consiguiente, se agrega un protón al amoniaco para obtener su ácido conjugado (ion amonio) y un protón a la piridina para formar su ácido conjugado (ion piridinio), luego se consultan los valores pK_a para cada uno.

	Ion amonio	Ion piridinio
pK_a	9.3	5.2
	ácido más débil	ácido más fuerte

El ion amonio es un ácido más débil que el ion piridinio; por consiguiente, el amoniaco es una base más fuerte que la piridina.

Las bases conjugadas enumeradas en la tabla 1.8 que son aniones, por lo común, se encuentran como sales de sodio o potasio. Por tanto, el metóxido de sodio ($NaOCH_3$), por ejemplo, es una fuente de ion metóxido (CH_3O^-), que es la base conjugada del metanol.

PROBLEMA 1.29

¿Cuál es la base más fuerte en cada uno de los siguientes pares? (*Nota:* Esta información resultará útil cuando se lea el capítulo 9.)

a) Etóxido de sodio ($NaOCH_2CH_3$) o amida de sodio ($NaNH_2$)

b) Acetiluro de sodio ($NaC{\equiv}CH$) o amida de sodio ($NaNH_2$)

c) Acetiluro de sodio ($NaC{\equiv}CH$) o etóxido de sodio ($NaOCH_2CH_3$)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El $NaOCH_2CH_3$ contiene los iones Na^+ y $CH_3CH_2O^-$. La $NaNH_2$ contiene los iones Na^+ y H_2N^-. $CH_3CH_2O^-$ es la base conjugada del etanol; H_2N^- es la base conjugada del amoniaco.

Base	$CH_3CH_2O^-$	H_2N^-
Ácido conjugado	CH_3CH_2OH	NH_3
pK_a del ácido conjugado	16	36

El ácido conjugado de $CH_3CH_2O^-$ es más fuerte que el ácido conjugado del H_2N^-. Por consiguiente, H_2N^- es una base más fuerte que $CH_3CH_2O^-$.

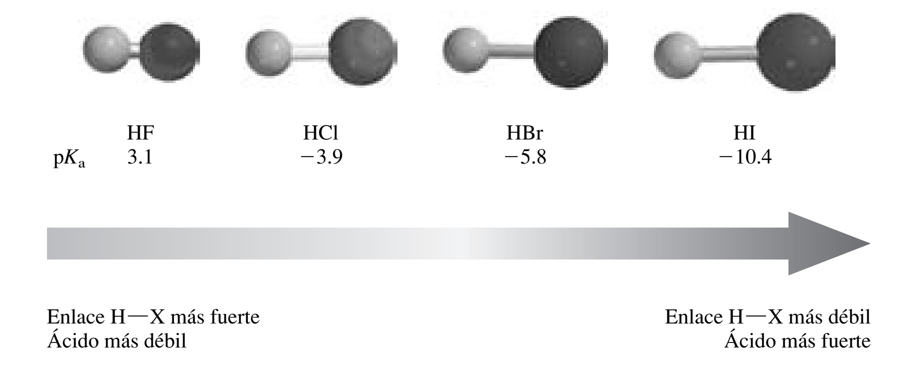
1.15 CÓMO AFECTA LA ESTRUCTURA A LA FUERZA DE LOS ÁCIDOS

Los ácidos en la tabla 1.8 abarcan un intervalo de más de 70 unidades de pK_a (10^{70} en K_a). En esta sección se introducirán algunas generalizaciones que permitirán relacionar las estructuras moleculares con la acidez, al menos en la medida en que se refieren a las tendencias en compuestos relacionados. Las formas principales como la estructura que afectan la acidez dependen de:

1. La fuerza del enlace del átomo que pierde el protón
2. La electronegatividad del átomo que pierde el protón
3. Los cambios en la deslocalización electrónica por la ionización

Fuerza del enlace. El efecto de la fuerza del enlace es fácil de ver al comparar la acidez de los halogenuros de hidrógeno. (Vea sección a color, p. C-2.)

Para un análisis de los valores de pK_a de HF, HCl, HBr y HI, ver el ejemplar de enero de 2001 del *Journal of Chemical Education,* pp. 116-117.



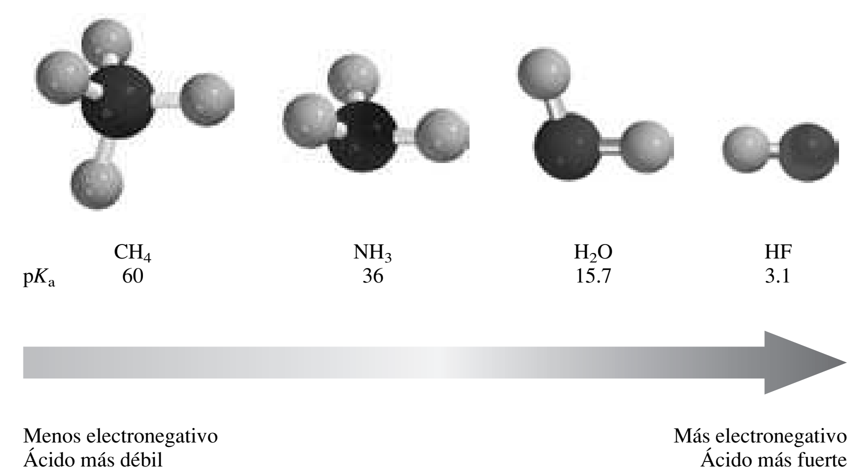
En general, la fuerza del enlace disminuye conforme se desciende en un grupo en la tabla periódica. A medida que el enlace H—X se vuelve más largo, también se vuelve más débil, así que romperlo se vuelve menos costoso desde el punto de vista energético, y la fuerza del ácido aumenta.

Debido a la relación conjugada entre acidez y basicidad, el ácido más fuerte (HI) forma la base conjugada más débil (I^-), y el ácido más débil (HF) forma la base conjugada más fuerte (F^-).

PROBLEMA 1.30

¿Cuál es el ácido más fuerte, H_2O o H_2S? ¿Cuál es la base más fuerte, HO^- o HS^-? Verificar las predicciones contra los datos en la tabla 1.8.

Electronegatividad. El efecto de la electronegatividad en la acidez es evidente en la siguiente serie que implica enlaces entre el hidrógeno y los elementos de la segunda fila C, N, O y F. (Vea sección a color, p. C-3.)



Conforme el átomo (A) al que está enlazado el H se vuelve más electronegativo, la polarización $^{\delta+}H—A^{\delta-}$ se vuelve más pronunciada y el H se pierde con más facilidad como H^+. Un enfoque alternativo para la misma conclusión se basa en la ecuación para la transferencia del protón, en especial con respecto al movimiento de los electrones que se muestra con flechas curvas.

$$H_2\ddot{O}: + H—A \rightleftharpoons H_2\overset{+}{\ddot{O}}—H + :A^-$$

Aquí se observa que, cuando se rompe el enlace H—A, ambos electrones del enlace son retenidos por A. Conforme más electronegativo es el átomo A, es más fácil que los electrones se muevan en su dirección.

La fuerza del enlace es más importante que la electronegatividad cuando se comparan elementos del mismo grupo de la tabla periódica, como se demuestra con los valores de pK_a para los halogenuros de hidrógeno. El flúor es el más electronegativo y el yodo el menos electronegativo de los halógenos, pero el HF es el ácido más débil mientras que el HI es el más fuerte. La electronegatividad es el factor más importante cuando se comparan elementos de la misma fila de la tabla periódica.

PROBLEMA 1.31

Trate de resolver este problema sin consultar la tabla 1.8.

a) ¿Cuál es el ácido más fuerte: $(CH_3)_3\overset{+}{N}H$ o $(CH_3)_2\overset{+}{\ddot{O}}H$?

b) ¿Cuál es la base más fuerte: $(CH_3)_3N:$ o $(CH_3)_2\ddot{O}:$?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El protón ionizable está enlazado a N en $(CH_3)_3\overset{+}{N}H$ y a O en $(CH_3)_2\overset{+}{\ddot{O}}H$.

$$(H_3C)_3\overset{+}{N}—H \qquad (H_3C)_2\overset{+}{\ddot{O}}—H$$

El nitrógeno y el oxígeno están en la misma fila de la tabla periódica, de modo que sus electronegatividades relativas son el factor determinante. El oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno; por consiguiente, $(CH_3)_2\overset{+}{\ddot{O}}H$ es un ácido más fuerte que $(CH_3)_3\overset{+}{N}H$.

En muchos ácidos el protón ácido está enlazado al oxígeno. Tales compuestos pueden considerarse como derivados del agua. Entre los compuestos orgánicos, los que se relacionan más de cerca con el agua son los alcoholes. La mayoría de los alcoholes son ácidos un poco más débiles que el agua; el metanol es ligeramente más fuerte.

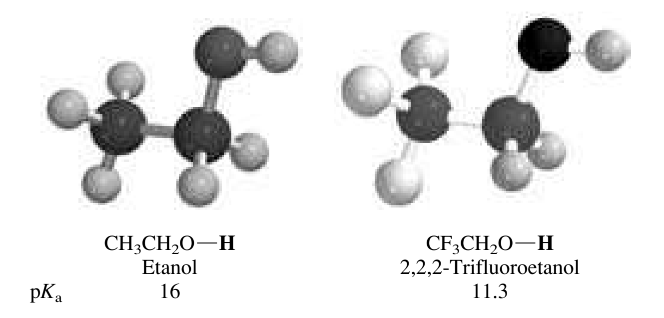
La acidez relativa del agua y el metanol se comparan en un artículo en la edición de noviembre de 2001 del *Journal of Chemical Education*, pp. 1496-1498.

	HO—H	$CH_3O—H$	$CH_3CH_2O—H$	$(CH_3)_2CHO—H$	$(CH_3)_3CO—H$
	Agua	Metanol	Etanol	Alcohol isopropílico	Alcohol *ter*-butílico
pK_a	15.7	15.2	16	17	18

PROBLEMA 1.32

¿Cuál es la base más fuerte, el etóxido $(CH_3CH_2\ddot{\underset{..}{O}}:^-)$ o el *ter*-butóxido $[(CH_3)_3C\ddot{\underset{..}{O}}:^-]$?

Los sustituyentes electronegativos en una molécula pueden afectar la acidez aun cuando no estén enlazados en forma directa al protón ionizable. Comparar el etanol (CH_3CH_2OH) con un compuesto relacionado en el que un grupo CF_3 reemplace al grupo CH_3.



Puede verse que al sustituir los enlaces C—H por C—F aumenta la acidez del protón O—H en 4.7 unidades de pK_a, lo cual corresponde a una diferencia de $10^{4.7}$ en K_a. La explicación más simple para este aumento de acidez es que los átomos de flúor, que son más electronegativos, atraen a los electrones hacia sí mismos y que esta atracción se transmite por medio de los enlaces, aumentando el carácter positivo del protón del O—H.

$$\text{F—}\underset{\text{F}}{\overset{\text{F}}{\text{C}}}\text{—}\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}\text{—O—H}^{\delta+}$$

El mayor carácter positivo y, por tanto, el aumento en la acidez del protón del O—H del 2,2,2-trifluoroetanol puede verse en los mapas del potencial electrostático mostrados en la figura 1.8.

También puede explicarse la mayor acidez del CF_3CH_2OH en relación con el CH_3CH_2OH al referirse a las ecuaciones para su ionización.

$$X_3C\text{—}CH_2\text{—}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}\text{—}H \;+\; :\ddot{O}(H)_2 \;\rightleftharpoons\; X_3C\text{—}CH_2\text{—}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}:^{-} \;+\; H\text{—}\overset{+}{O}(H)_2:$$

X = H: Etanol
X = F: 2,2,2-Trifluoroetanol

X = H: Base conjugada del etanol
X = F: Base conjugada del 2,2,2-trifluoroetanol

La base conjugada del 2,2,2-trifluoroetanol, el anión $CF_3CH_2O^-$, es estabilizada por sus tres átomos de flúor que atraen a los electrones del oxígeno cargados negativamente y dispersan la carga negativa. Debido a esta estabilización, el equilibrio para la ionización del CF_3CH_2OH se encuentra más desplazado a la derecha que el del CH_3CH_2OH.

FIGURA 1.8 Mapas del potencial electrostático del etanol y el 2,2,2-trifluoroetanol. Como lo indica la presencia de más color azul y menos verde en la región cercana al protón del OH en el 2,2,2-trifluoroetanol, este protón tiene un grado mayor de carga positiva y es más ácido que el protón del OH en el etanol. La escala de color es la misma en ambos mapas. (Vea sección a color, p. C-3.)



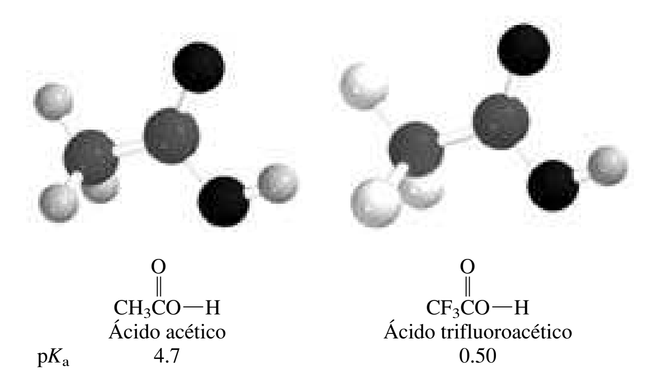
Etanol (CH_3CH_2OH)



2,2,2-Trifluoroetanol (CF_3CH_2OH)

Los efectos estructurales que se transmiten por medio de los enlaces se llaman **efectos inductivos**. Un sustituyente *induce* una polarización en los enlaces entre él y algún sitio remoto.

La misma clase de efectos inductivos que hacen del CF_3CH_2OH un ácido más fuerte que el CH_3CH_2OH, hace que el derivado trifluorado del ácido acético sea más de 4 unidades de pK_a más fuerte que el ácido acético.



	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O—H$	$CF_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O—H$
	Ácido acético	Ácido trifluoroacético
pK_a	4.7	0.50

Los efectos inductivos dependen de la electronegatividad del sustituyente y del número de enlaces entre él y el sitio afectado. Conforme aumenta el número de enlaces entre las dos partes, el efecto inductivo disminuye.

Deslocalización de electrones en la base conjugada. Como indica una pK_a de −1.4, el ácido nítrico está ionizado casi por completo en agua. Si se observa la estructura de Lewis del ácido nítrico en relación con lo que se ha dicho sobre los efectos inductivos, puede verse la razón. El átomo de N del ácido nítrico no sólo es electronegativo por sí mismo, sino que lleva una carga formal de +1, lo cual aumenta su capacidad de atraer electrones del grupo –OH.

$$:\ddot{O}=\overset{+}{N}(—\ddot{\underset{..}{O}}:^-)—\ddot{\underset{..}{O}}—H$$

Pero los efectos inductivos sólo son parte de la explicación. Cuando el ácido nítrico transfiere su protón al agua, se produce un ion nitrato.

$$:\ddot{O}=\overset{+}{N}(—\ddot{\underset{..}{O}}:^-)—\ddot{\underset{..}{O}}—H \;+\; :\ddot{O}H_2 \;\rightleftharpoons\; :\ddot{O}=\overset{+}{N}(—\ddot{\underset{..}{O}}:^-)—\ddot{\underset{..}{O}}:^- \;+\; H—\overset{+}{\ddot{O}}H_2$$

Ácido nítrico (ácido)	Agua (base)	Ion nitrato (base conjugada)	Ion hidronio (ácido conjugado)

El ion nitrato se estabiliza por deslocalización electrónica, lo que puede representarse en términos de resonancia entre tres estructuras de Lewis equivalentes:

$$:\ddot{O}=\overset{+}{N}(—\ddot{\underset{..}{O}}:^-)—\ddot{\underset{..}{O}}:^- \longleftrightarrow :\ddot{O}:^-—\overset{+}{N}(—\ddot{\underset{..}{O}}:^-)=\ddot{O}: \longleftrightarrow :\ddot{O}:^-—\overset{+}{N}(=\ddot{O}:)—\ddot{\underset{..}{O}}:^-$$

La carga negativa es compartida por igual por los tres oxígenos. La estabilización del ion nitrato por deslocalización electrónica aumenta la constante de equilibrio para su formación.

PROBLEMA 1.33

¿Cuál es la carga formal promedio en cada oxígeno en el ion nitrato?

Una deslocalización electrónica similar estabiliza el ion acetato y las especies relacionadas.

$$CH_3C(=\ddot{O}:)(-\ddot{O}:^-) \longleftrightarrow CH_3C(-\ddot{O}:^-)(=\ddot{O})$$

Ambos oxígenos del acetato comparten por igual la carga negativa, lo cual se traduce en una K_a para el ácido acético que es mayor de lo que sería si la carga se mantuviera en un solo oxígeno.

PROBLEMA 1.34

Demuestre, por medio de las estructuras de resonancia apropiadas, que los dos compuestos mostrados forman la misma base conjugada por ionización. ¿Cuál átomo, O o S, mantiene la mayor parte de la carga negativa?

$$CH_3C(=\ddot{O}:)-\ddot{S}-H \quad y \quad CH_3C(=\ddot{S}:)-\ddot{O}-H$$

La química orgánica implica una buena porción de razonamiento por analogía y búsqueda de tendencias. La clase de razonamiento que se llevó a cabo en esta sección se volverá cada vez más familiar conforme se aprenda más sobre la relación entre estructura y propiedades.

1.16 EQUILIBRIOS ÁCIDO-BASE

En cualquier reacción de transferencia de protón:

$$\text{Ácido} + \text{Base} \rightleftharpoons \text{Ácido conjugado} + \text{Base conjugada}$$

es interesante conocer si la posición del equilibrio se desplaza hacia el lado de los productos o de los reactivos. Hay una forma fácil para determinarlo. La reacción procede en la dirección que convierte el ácido y la base más fuertes en el ácido y la base más débiles.

$$\text{Ácido más fuerte} + \text{Base más fuerte} \xrightleftharpoons{K > 1} \text{Ácido más débil} + \text{Base más débil}$$

Esta generalización puede plantearse en forma aún más simple. *La reacción será favorable cuando el ácido más fuerte esté a la izquierda y el ácido más débil a la derecha*. El equilibrio se desplaza hacia el lado del ácido que sostiene con más firmeza al protón.

Considere primero el caso de agregar un ácido fuerte como HBr al agua. La ecuación para la reacción ácido-base de Brønsted que ocurre entre ellos es:

$$H_2\ddot{O}: + H-\ddot{Br}: \rightleftharpoons H_2\overset{+}{\ddot{O}}-H + :\ddot{Br}:^-$$

Agua	Bromuro de hidrógeno	Ion hidronio	Ion bromuro
	$pK_a = -5.8$	$pK_a = 0$	
	ácido más fuerte	ácido más débil	

Para las reacciones ácido-base en que el agua es el disolvente, la pK_a del $H_3O^+ = 0$.

Se identifica el ácido a la izquierda y el ácido a la derecha y se comparan sus valores de pK_a para decidir cuál es más fuerte. (Se debe recordar que cuanto más negativa es la pK_a, el ácido es más fuerte.) El ácido de la izquierda es el HBr, que tiene una pK_a de -5.8. El ácido de la derecha es el H_3O^+, y tiene una pK_a de 0. El ácido más fuerte (HBr) está a la izquierda y el ácido más débil (H_3O^+) a la derecha, así que la posición del equilibrio se encuentra hacia la

derecha. La constante de equilibrio K_{eq} para una reacción ácido-base está dada por la relación entre la K_a del ácido reactivo y la K_a del ácido producto.

$$K_{eq} = \frac{K_a \text{ del ácido reactivo}}{K_a \text{ del ácido producto}}$$

En vista de que $10^{-pK_a} = K_a$, la expresión se reescribe como:

$$K_a = \frac{10^{-pK_a} \text{ del ácido reactivo}}{10^{-pK_a} \text{ del ácido producto}}$$

y se sustituyen los valores pK_a de HBr y H_3O^+ para calcular K_{eq}.

$$K_{eq} = \frac{10^{5.8}}{10^{0}} = 10^{5.8}$$

La constante de equilibrio es tan grande que, con fines prácticos, se considera que el HBr está ionizado por completo en agua.

Compare la reacción del HBr con agua, con la del ácido acético y agua.

$$H_2\ddot{O}: + H-\ddot{O}-C(=O)CH_3 \rightleftharpoons H_3O^+ + {}^-:\ddot{O}-C(=O)CH_3$$

Agua — Ácido acético (pK_a = 4.7, ácido más débil) — Ion hidronio (pK_a = 0, ácido más fuerte) — Ion acetato

Aquí, el ácido más débil (ácido acético) está a la izquierda y el ácido más fuerte (ion hidronio) está a la derecha. La constante de equilibrio $K_{eq} = 10^{-4.7}$ y la posición del equilibrio se encuentran muy desplazadas hacia la izquierda.

PROBLEMA 1.35

¿Cuál es la constante de equilibrio para la reacción de cada una de las siguientes bases de Brønsted con ácido acético?

a) Amoniaco *b)* Ion fluoruro

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Siempre se comienza con una ecuación para una reacción ácido-base. El amoniaco es una base de Brønsted y acepta un protón del grupo —OH del ácido acético. El amoniaco se convierte en su ácido conjugado, y el ácido acético en su base conjugada.

$$H_3N: + H-\ddot{O}-C(=O)CH_3 \rightleftharpoons H_4N^+ + {}^-:\ddot{O}-C(=O)CH_3$$

Amoniaco — Ácido acético (pK_a = 4.7, ácido más fuerte) — Ion amonio (pK_a = 9.2, ácido más débil) — Ion acetato

A partir de los valores respectivos de pK_a, se ve que el ácido acético es mucho más fuerte que el ion amonio. Por consiguiente, el equilibrio se encuentra desplazado hacia la derecha. La constante de equilibrio para el proceso es

$$K_{eq} = \frac{10^{-pK_a} \text{ del ácido acético (reactivo)}}{10^{-pK_a} \text{ del ion amonio (producto)}} = \frac{10^{-4.7}}{10^{-9.2}} = 10^{4.5}$$

Un hecho inesperado surge al hacer este ejercicio. Se ve que aunque el ácido acético es un ácido débil y el amoniaco es una base débil, la reacción ácido-base entre ellos es casi completa.

Del uso de los valores relativos de la pK_a al analizar equilibrios ácido-base surgen dos puntos importantes:

1. Permiten establecer distinciones definidas entre ácidos y bases fuertes y débiles. *Un ácido fuerte es aquel que es más fuerte que el* H_3O^+. A la inversa, un ácido débil es aquel más débil que el H_3O^+.
   Ejemplo: Los valores de pK_a para la primera y la segunda ionizaciones del ácido sulfúrico son −4.8 y 2.0, respectivamente. El ácido sulfúrico ($HOSO_2OH$) es un ácido fuerte; el ion hidrógeno sulfato ($HOSO_2O^-$) es un ácido débil.
   Del mismo modo, *una base fuerte es aquella más fuerte que el* HO^-.
   Ejemplo: Una concepción errónea común es que la base conjugada de un ácido débil es fuerte. Esto es cierto a veces, pero no siempre. Es cierto, por ejemplo, para el amoniaco, que es un ácido muy débil (pK_a 36). Su base conjugada, el ion amida (H_2N^-), es una base mucho más fuerte que el HO^-. No es cierto, sin embargo, para el ácido acético; tanto éste como su base conjugada, el ion acetato, son débiles. La base conjugada de un ácido débil será fuerte sólo cuando el ácido sea un ácido más débil que el agua.
2. Después de que un ácido fuerte se disuelve en agua, el ácido más fuerte presente en cantidades significativas en el equilibrio es H_3O^+. Cuando se disuelve un ácido débil en agua, el ácido más fuerte presente en cantidades significativas es el mismo ácido débil.
   Ejemplo: $[H_3O^+] = 1.0$ M en 1.0 M de una solución acuosa de HBr. La concentración de moléculas de HBr no disociadas es cercana a cero. $[H_3O^+] = 0.004$ M en una solución acuosa de ácido acético 1.0 M. La concentración de moléculas de ácido acético no disociadas es cercana a 1.0 M. Del mismo modo, HO^- es la base más fuerte que puede estar presente en cantidades significativas en solución acuosa.

PROBLEMA 1.36

Clasificar las siguientes especies en orden de concentración decreciente en una solución preparada al disolver 1.0 mol de ácido sulfúrico en suficiente agua para dar 1.0 L de solución. (No es necesario hacer ningún cálculo.)

$$H_2SO_4,\ HSO_4^-,\ SO_4^{2-},\ H_3O^+$$

El análisis de las reacciones ácido-base según la descripción de Brønsted-Lowry proporciona un beneficio más. La tabla 1.8 que, de acuerdo con su fuerza en orden descendente, enumera los ácidos junto con sus bases conjugadas, puede usarse para predecir la dirección de la transferencia de protón. Las reacciones ácido-base en las que un protón se transfiere de un ácido a una base que se encuentra debajo de él en la tabla tienen constantes de equilibrio favorables. Las transferencias de protón de un ácido a una base que se encuentran sobre él en la tabla son desfavorables. Por tanto, la constante de equilibrio para la transferencia de protón del fenol al ion hidróxido es mayor que 1, pero la de la transferencia de protón del fenol al ion hidrógeno carbonato es menor que 1.

$$\underset{\text{Fenol}}{C_6H_5-\ddot{\underset{..}{O}}-H} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{^-:\ddot{\underset{..}{O}}-H} \xrightleftharpoons{K>1} \underset{\text{Ion fenóxido}}{C_6H_5-\ddot{\underset{..}{O}}:^-} + \underset{\text{Agua}}{H-\ddot{\underset{..}{O}}-H}$$

$$\underset{\text{Fenol}}{C_6H_5-\ddot{\underset{..}{O}}-H} + \underset{\text{Ion hidrógeno carbonato}}{^-:\ddot{\underset{..}{O}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} \xrightleftharpoons{K<1} \underset{\text{Ion fenóxido}}{C_6H_5-\ddot{\underset{..}{O}}:^-} + \underset{\text{Ácido carbónico}}{H-\ddot{\underset{..}{O}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

El ion hidróxido se encuentra debajo del fenol en la tabla 1.8; el ion hidrógeno carbonato se encuentra sobre él. La consecuencia práctica de las reacciones mostradas es que el NaOH es una base lo bastante fuerte como para convertir el fenol en ion fenóxido, pero el $NaHCO_3$ no lo es.

PROBLEMA 1.37

Verifique que la posición del equilibrio para la reacción entre el fenol y el ion hidróxido se encuentra a la derecha, comparando el valor de la pK_a del ácido de la izquierda con el del ácido de la derecha. ¿Qué ácido es más fuerte? Haga lo mismo para la reacción del fenol con el ion hidrógeno carbonato.

1.17 ÁCIDOS DE LEWIS Y BASES DE LEWIS

El mismo G. N. Lewis, que elaboró las fórmulas de puntos electrónicos, también sugirió una forma para analizar los ácidos y las bases de forma más general que con el enfoque de Brønsted-Lowry. Brønsted y Lowry veían a los ácidos y las bases como donadores y aceptores de protones (cargados en forma positiva); Lewis adoptó otra perspectiva y se enfocó en los pares electrónicos (con carga negativa). Según Lewis, *un ácido es un aceptor de pares de electrones y una base es un donador de pares de electrones*.

Si, minuciosamente, se aplican las definiciones de Lewis, puede escribirse una ecuación para la reacción entre un ácido y una base de Lewis, como:

$$A^+ + :B^- \rightleftharpoons A{-}B$$

Ácido de Lewis Base de Lewis

Un par de electrones no compartidos de la base de Lewis se usa para formar un enlace covalente entre el ácido y la base de Lewis. El ácido y la base de Lewis se muestran como iones en la ecuación, pero no necesitan serlo. Si ambos son moléculas neutras, la ecuación análoga se vuelve:

$$A + :B \rightleftharpoons \overset{-}{A}{-}\overset{+}{B}$$

Ácido de Lewis Base de Lewis

Este último caso se puede ilustrar con la reacción:

$$F_3B + :O(CH_2CH_3)_2 \rightleftharpoons F_3\overset{-}{B}{-}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)_2$$

Trifluoruro de boro (ácido de Lewis) Éter dietílico (base de Lewis) "Eterato de trifluoruro bórico" (complejo ácido de Lewis/base de Lewis)

Verificar que las cargas formales en el boro y el oxígeno en el "eterato de trifluoruro bórico" son correctas.

El producto de esta reacción, un **complejo ácido de Lewis/base de Lewis** llamado de manera informal "eterato de trifluoruro bórico", puede parecer inusual, pero es una especie estable con propiedades diferentes a las de los reactivos. Su punto de ebullición (126°C), por ejemplo, es mucho más alto que el del trifluoruro de boro, un gas con un punto de ebullición de −100°C, y el del éter dietílico, un líquido que hierve a 34°C.

PROBLEMA 1.38

Escriba una ecuación para la reacción ácido de Lewis/base de Lewis entre el trifluoruro de boro y el sulfuro de dimetilo [$(CH_3)_2S$]. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones y, si están presentes, muestre las cargas formales.

La idea del ácido de Lewis/base de Lewis también incluye ciertas reacciones de **sustitución** en las que un átomo o grupo reemplaza a otro.

$$H\ddot{O}:^- + H_3C{-}\ddot{Br}: \rightleftharpoons H\ddot{O}{-}CH_3 + :\ddot{Br}:^-$$

Ion hidróxido (base de Lewis) Bromometano (ácido de Lewis) Metanol Ion bromuro

El átomo carbono en el bromometano puede aceptar un par de electrones si su enlace covalente con el bromo se rompe de forma que ambos electrones se conviertan en un par electrónico no compartido de ion bromuro. Por tanto, en esta reacción el bromometano actúa como un ácido de Lewis.

Observe la semejanza de la reacción anterior con una que es más familiar.

$$\mathrm{H\ddot{O}:^-} + \mathrm{H{-}\ddot{B}r:} \rightleftharpoons \mathrm{H\ddot{O}{-}H} + \mathrm{:\ddot{B}r:^-}$$

Ion hidróxido (base de Lewis) — Bromuro de hidrógeno (ácido de Lewis) — Agua — Ion bromuro

Es evidente que las dos reacciones son análogas y demuestran que la reacción entre el ion hidróxido y el bromuro de hidrógeno es, en forma simultánea, una reacción ácido-base de Brønsted y una reacción ácido de Lewis/base de Lewis. *Las reacciones ácido-base de Brønsted constituyen una subcategoría de las reacciones ácido de Lewis/base de Lewis.*

Muchas reacciones bioquímicas importantes implican química de ácidos de Lewis/bases de Lewis. En presencia de la enzima *anhidrasa carbónica*, el dióxido de carbono se convierte con rapidez en un ion hidrógeno carbonato.

$$\mathrm{H\ddot{O}:^-} + \mathrm{O{=}C{=}O} \xrightleftharpoons{\text{anhidrasa carbónica}} \mathrm{H\ddot{O}{-}C({=}O){-}O^-}$$

Ion hidróxido (base de Lewis) — Dióxido de carbono (ácido de Lewis) — Ion hidrógeno carbonato

Se recordará que el átomo de carbono del dióxido de carbono tiene una carga parcial positiva, debido a la atracción electrónica que ejercen los oxígenos unidos a él. Cuando el ion hidróxido (la base de Lewis) se une con este carbono polarizado en forma positiva, un par de electrones del enlace doble carbono-oxígeno deja el carbono para convertirse en un par no compartido del oxígeno.

Examine el contenido del texto. ¿Qué capítulos incluyen en su título términos relacionados con *nucleófilo* o *electrófilo*?

Las bases de Lewis usan un par electrónico no compartido para formar un enlace con algún otro átomo, por lo que también se les conoce como **nucleófilos** ("buscadores de núcleos"). A la inversa, los ácidos de Lewis son **electrófilos** ("buscadores de electrones"). Se usarán estos términos cientos de veces a lo largo de los capítulos restantes.

1.18 RESUMEN

Este capítulo sirve de preámbulo para todos los demás, pues plantea que la química analiza la relación entre la estructura y las propiedades. Comienza con un repaso de las estructuras de Lewis, continúa con una exposición de las descripciones de los ácidos y las bases que hicieron Arrhenius, Brønsted-Lowry y Lewis, y concluye con los efectos de la estructura en la acidez y la basicidad.

Sección 1.1 Un repaso de algunos conocimientos fundamentales sobre los átomos y los electrones conduce a un estudio de las **funciones de onda**, los **orbitales** y las **configuraciones electrónicas** de los átomos. Los átomos neutros tienen tantos electrones como el número de protones en el núcleo. Estos electrones ocupan los orbitales según aumenta la energía, con no más de dos electrones en cualquier orbital. Los orbitales atómicos que se encuentran con más frecuencia en este texto son los orbitales *s* (esféricamente simétricos) y los orbitales *p* (en forma de "pesa").



Contorno de superficie de un orbital 2*s* de carbono



Contorno de superficie de un orbital 2*p* de carbono

Sección 1.2 Un **enlace iónico** es la fuerza de atracción electrostática entre dos iones con cargas opuestas. Los átomos de la parte superior derecha de la tabla periódica, en especial el flúor y el oxígeno, tienden a ganar electrones para formar aniones. Los elementos hacia la izquierda de la tabla periódica, en especial los metales como el sodio, tienden a perder electrones para formar cationes. Los enlaces iónicos en los que el carbono es el catión o el anión son raros.

Sección 1.3 La clase más común de enlace que implica al carbono es el **enlace covalente**. Un enlace covalente se forma cuando se comparte un par de electrones entre dos átomos. Las **estructuras de Lewis** se escriben con base en la **regla del octeto**, que limita a los elementos de la segunda fila a no más de ocho electrones en sus capas de valencia. En la mayoría de sus compuestos, el carbono tiene cuatro enlaces.

Cada carbono tiene cuatro enlaces en el alcohol etílico; el oxígeno y cada uno de los carbonos están rodeados por ocho electrones.

Sección 1.4 Muchos compuestos orgánicos tienen **enlaces dobles** o **triples** con el carbono. En un enlace doble están implicados cuatro electrones; en un enlace triple, seis.

H—C≡C—H

El etileno tiene un enlace doble carbono-carbono.

El acetileno tiene un enlace triple carbono-carbono.

Sección 1.5 Cuando dos átomos que difieren en **electronegatividad** forman un enlace covalente, los electrones del enlace son atraídos hacia el elemento más electronegativo.

$\delta+$ C—F $\delta-$

Los electrones en un enlace carbono-flúor son alejados del carbono, y atraídos hacia el flúor.

Sección 1.6 La tabla 1.5 en esta sección describe el procedimiento a seguir para escribir estructuras de Lewis para moléculas orgánicas. Comienza con información determinada en forma experimental: la **fórmula molecular** y la **conectividad** (orden en el que se conectan los átomos).

La estructura de Lewis del ácido acético

Los compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular se llaman **isómeros**. Si son diferentes debido a que sus átomos están conectados en un orden diferente, se llaman **isómeros constitucionales**.

La formamida (*izquierda*) y la formaldoxima (*derecha*) son isómeros constitucionales; ambas tienen la misma fórmula molecular (CH_3NO), pero los átomos están conectados en un orden diferente.

Sección 1.7 Contar electrones y evaluar la distribución de la carga en las moléculas es esencial para entender cómo afecta la estructura a las propiedades. Un átomo particular en una estructura de Lewis puede ser neutro, tener carga positiva o tener carga negativa. La **carga formal** de un átomo, en la estructura de Lewis de una molécula, puede calcularse al comparar su conteo de electrones con el del átomo neutro en sí.

$$\text{Carga formal} = \text{Número del grupo en la tabla periódica} - \text{Conteo de electrones}$$

donde

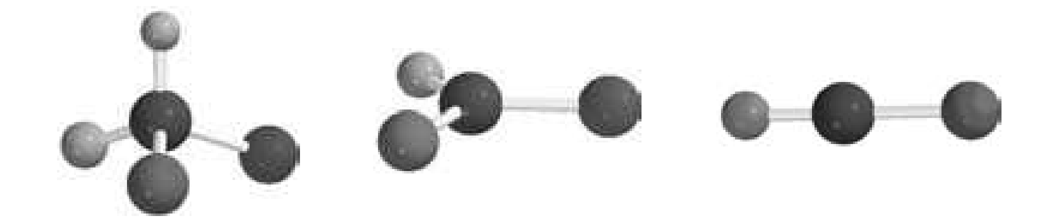
$$\text{Conteo de electrones} = \text{Número de electrones no compartidos} + \tfrac{1}{2}\,(\text{Número de electrones compartidos})$$

Sección 1.8 Muchas moléculas pueden representarse con dos o más estructuras de Lewis que sólo difieren en la colocación de los electrones. En tales casos, los electrones están deslocalizados y la distribución electrónica real es un híbrido de las estructuras de Lewis contribuyentes, cada una de las cuales se llama forma de **resonancia**. Las reglas para la resonancia se resumen en la tabla 1.6.

$$:\ddot{O}{=}CH{-}\ddot{N}H_2 \;\longleftrightarrow\; {}^{-}:\ddot{O}{-}CH{=}\overset{+}{N}H_2$$

Dos estructuras de Lewis (formas de resonancia) de la formamida; los átomos están conectados en el mismo orden, pero el arreglo de los electrones es diferente.

Sección 1.9 Con frecuencia pueden predecirse las formas de las moléculas con base en las **repulsiones de pares electrónicos de la capa de valencia**. Un arreglo tetraédrico conduce a la separación máxima de cuatro pares de electrones (*izquierda*), un arreglo plano trigonal es mejor para tres pares de electrones (*centro*), y un arreglo lineal para dos pares de electrones (*derecha*).



Sección 1.10 El conocimiento de la forma de una molécula y la polaridad de sus diversos enlaces permite predecir la presencia o ausencia de un **momento dipolar molecular** y su dirección.

$$H{-}O{-}H \qquad O{=}C{=}O$$

Tanto el agua como el dióxido de carbono tienen enlaces polares, pero el agua tiene un momento dipolar mientras el dióxido de carbono no lo tiene.

Sección 1.11 Las flechas curvas aumentan la cantidad de información proporcionada por una ecuación química al mostrar el movimiento de los electrones asociados con la formación y la ruptura de enlaces. En el proceso:

$$:\ddot{\underset{..}{Br}}{-}CH_3 \quad :NH_3 \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Br}}:^{-} \quad + \quad H_3C{-}\overset{+}{N}H_3$$

un par de electrones del nitrógeno se convierte en el par electrónico de un enlace C—N. El enlace C—Br se rompe y el par de electrones en ese enlace se convierte en un par electrónico no compartido del ion bromuro.

Sección 1.12 De acuerdo con las definiciones de **Arrhenius**, un ácido se ioniza en agua para producir protones (H^+) y una base produce iones hidróxido (HO^-). La fuerza de un ácido está determinada por su constante de equilibrio K_a para la ionización en una solución acuosa:

$$K_a = \frac{[H^+][:A^-]}{[HA]}$$

o de manera más conveniente por su pK_a:

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

Sección 1.13 De acuerdo con las definiciones de **Brønsted-Lowry**, un ácido es un donador de protones y una base es un aceptor de protones.

$$B: + H—A \rightleftharpoons \overset{+}{B}—H + :A^-$$

Base Ácido Ácido conjugado Base conjugada

El enfoque de Brønsted-Lowry para los ácidos y las bases, por lo general, es más útil que el enfoque de Arrhenius.

Sección 1.14 Las **constantes de basicidad** no son necesarias en el enfoque de Brønsted-Lowry. La basicidad se mide de acuerdo con el valor de la pK_a del ácido conjugado. Mientras más débil es el ácido conjugado, la base es más fuerte.

Sección 1.15 La fuerza de un ácido depende del átomo al que está enlazado el protón. Los dos factores principales son la fuerza del enlace H—X y la electronegatividad de X. La fuerza del enlace es más importante para los átomos del mismo grupo de la tabla periódica, la electronegatividad es más importante para los átomos de la misma fila. Los átomos electronegativos en otra parte de la molécula pueden aumentar la acidez por **efectos inductivos**.

La **deslocalización electrónica** en una base conjugada, generalmente, expresada por medio de la resonancia entre estructuras de Lewis, aumenta la acidez.

Sección 1.16 La posición del equilibrio en una reacción ácido-base se encuentra desplazada hacia el lado del ácido más débil.

$$\text{Ácido más fuerte} + \text{Base más fuerte} \xrightleftharpoons{K>1} \text{Ácido más débil} + \text{Base más débil}$$

Ésta es una relación muy útil. Debe ser práctica común escribir las ecuaciones de acuerdo con las definiciones de Brønsted-Lowry para ácidos y bases, y familiarizarse con la tabla 1.8, que proporciona los valores de pK_a de varios ácidos de Brønsted.

Sección 1.17 Las definiciones de Lewis de ácidos y bases proporcionan una visión más general de las reacciones ácido-base que las descripciones de Arrhenius o de Brønsted-Lowry. Un **ácido de Lewis** acepta pares de electrones. Una **base de Lewis** dona pares de electrones. El enfoque de Lewis incorpora el enfoque de Brønsted-Lowry como una subcategoría, en la que el átomo que acepta el par de electrones en el ácido de Lewis es un protón.

PROBLEMAS

1.39 Cada una de las siguientes especies se encontrarán en algún punto en este texto. Todas tienen el mismo número de electrones enlazando el mismo número de átomos y el mismo arreglo de enlaces; son *isoelectrónicos*. Especifique cuáles átomos, de haberlos, tienen una carga formal en la estructura de Lewis que se muestra, y la carga neta para cada especie.

a) :N≡N: *c*) :C≡C: *e*) :C≡O:

b) :C≡N: *d*) :N≡O:

1.40 Se encontrarán todas las siguientes especies isoelectrónicas en este texto. Repita el problema anterior para estas tres estructuras.

a) :Ö=C=Ö: *b*) :N̈=N=N̈: *c*) :Ö=N=O̤:

1.41 Todos los compuestos siguientes se caracterizan por presentar un enlace iónico entre un catión metálico del grupo 1 y un anión tetraédrico. Escriba una estructura de Lewis apropiada para cada anión, recordando especificar las cargas formales donde existan.

a) $NaBF_4$ *c*) K_2SO_4
b) $LiAlH_4$ *d*) Na_3PO_4

1.42 La conectividad del oxisulfuro de carbono es OCS.

a) Escriba una estructura de Lewis para el oxisulfuro de carbono que satisfaga la regla del octeto.
b) ¿Cuál es la geometría molecular de acuerdo con la RPECV?
c) ¿El oxisulfuro de carbono tiene un momento dipolar? De ser así, ¿cuál es su dirección?

1.43 Los *peróxidos* son compuestos que contienen un enlace O—O. Escriba las fórmulas de Lewis para dos peróxidos isoméricos que tengan la fórmula molecular $C_2H_6O_2$. Incluya todos los pares electrónicos no compartidos.

1.44 Escriba una estructura de Lewis para cada una de las siguientes moléculas orgánicas:

a) C_2H_3Cl [cloruro de vinilo: materia prima para la preparación de plásticos de policloruro de vinilo, o PVC]
b) $C_2HBrClF_3$ (halotano: un anestésico por inhalación, no inflamable; los tres flúor están enlazados al mismo carbono)
c) $C_2Cl_2F_4$ (freón 114: usado antiguamente como refrigerante y como propelente de aerosoles; cada carbono lleva un cloro)

1.45 Escriba una fórmula de Lewis para el isómero CH_3NO, caracterizado por la unidad estructural indicada. Ninguno de los átomos en la estructura de Lewis debe tener una carga formal.

a) C—N═O *c*) O—C═N
b) C═N—O *d*) O═C—N

1.46 Considere las fórmulas de Lewis A, B y C:

$$\underset{\text{A}}{H_2\ddot{C}{-}N{\equiv}N{:}} \qquad \underset{\text{B}}{H_2C{=}N{=}\ddot{N}{:}} \qquad \underset{\text{C}}{H_2C{-}\ddot{N}{=}\ddot{N}{:}}$$

a) ¿A, B y C son isómeros constitucionales o formas de resonancia?
b) ¿Cuál tiene un carbono con carga negativa?
c) ¿Cuál tiene un carbono con carga positiva?
d) ¿Cuál tiene un nitrógeno con carga positiva?
e) ¿Cuál tiene un nitrógeno con carga negativa?
f) ¿Cuál es la carga neta en cada una?
g) ¿Cuál es la estructura más estable, A o B? ¿Por qué?
h) ¿Cuál es la estructura más estable, B o C? ¿Por qué?
i) ¿Cuál es la geometría CNN en cada una de acuerdo con la RPECV?

1.47 Considere las fórmulas de Lewis A, B, C y D:

$$\underset{\text{A}}{H{-}\underset{..}{C}{=}N{=}\underset{..}{O}{:}} \qquad \underset{\text{B}}{H{-}C{\equiv}N{-}\underset{..}{\ddot{O}}{:}} \qquad \underset{\text{C}}{H{-}C{\equiv}N{=}\underset{..}{O}{:}} \qquad \underset{\text{D}}{H{-}C{=}\ddot{N}{-}\underset{..}{\ddot{O}}{:}}$$

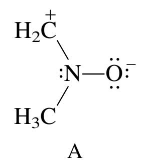
a) ¿Cuál contiene un carbono con carga positiva?
b) ¿Cuál contiene un nitrógeno con carga positiva?
c) ¿Cuál contiene un oxígeno con carga positiva?
d) ¿Cuál contiene un carbono con carga negativa?
e) ¿Cuál contiene un nitrógeno con carga negativa?
f) ¿Cuál contiene un oxígeno con carga negativa?
g) ¿Cuáles son eléctricamente neutros (contienen igual número de cargas positivas y negativas)? ¿Algunos de ellos son cationes? ¿Aniones?
h) ¿Cuál estructura es la más estable?
i) ¿Cuál estructura es la menos estable?

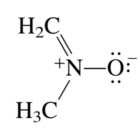
1.48 En cada uno de los siguientes pares, determine si los dos representan contribuyentes de resonancia de una sola especie o describen sustancias diferentes. Si dos estructuras no son contribuyentes de resonancia, explique la razón.

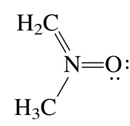
a) :N̈—N≡N: y :N=N=N: *c*) :N̈—N≡N: y :N̈—N̈—N̈:

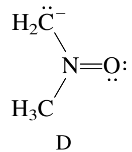
b) :N̈—N≡N: y :N—N=N̈:

1.49 *a*) Una de las siguientes cuatro fórmulas estructurales *no* es un contribuyente de resonancia permitido. ¿Cuál? ¿Por qué?









b) Clasifique las tres estructuras restantes en orden de su contribución al híbrido de resonancia. Explique el razonamiento.

c) Usando flechas curvas, muestre el movimiento de los electrones que conecta los tres contribuyentes de resonancia.

1.50 Escriba un contribuyente de resonancia más estable para cada una de las siguientes estructuras. Use flechas curvas para mostrar cómo se transforma la fórmula de Lewis original en la nueva. Asegúrese de especificar las cargas formales, si hay alguna.

a) H_3C—N̈=N̈⁺:

b) H—C(—:Ö:⁻)=Ö⁺—H

c) $H_2\overset{+}{C}$—$\overset{-}{C}H_2$

d) $H_2\overset{+}{C}$—CH=CH—$\overset{-}{C}H_2$

e) $H_2\overset{+}{C}$—CH=CH—Ö:⁻

f) $H_2\overset{-}{C}$—C(=Ö:)—H

g) H—$\overset{+}{C}$=Ö:

h) $H_2\overset{+}{C}$—ÖH

i) $H_2\overset{-}{C}$—N̈=$\overset{+}{N}H_2$

1.51 El *sulfóxido de dimetilo* (DMSO) es un producto secundario en la fabricación del papel y tiene diversos usos, en especial como disolvente. Es una molécula neutra cuya conectividad es $(CH_3)_2SO$.

a) Escriba una estructura de Lewis del DMSO que cumpla la regla del octeto. Muestre todos los pares electrónicos no compartidos, así como las cargas formales.

b) La regla del octeto puede ser excedida por elementos que están más allá del segundo periodo de la tabla periódica. Escriba una fórmula de Lewis para el DMSO en la que rodeen al azufre 10 electrones de valencia.

1.52 Escriba fórmulas estructurales para todos los compuestos isoméricos constitucionales que tengan la fórmula molecular que se indica.

a) C_4H_{10} *c*) $C_2H_4Cl_2$ *e*) C_3H_9N

b) C_5H_{12} *d*) C_4H_9Br

1.53 Escriba fórmulas estructurales para todos los isómeros constitucionales de

a) C_3H_8 *b*) C_3H_6 *c*) C_3H_4

1.54 Escriba fórmulas estructurales para todos los isómeros constitucionales de la fórmula molecular C_3H_6O que contengan

a) Sólo enlaces sencillos *b*) Un enlace doble

1.55 En cada una de las siguientes moléculas que contienen enlaces covalentes polares, indique los extremos positivo y negativo del dipolo, usando el símbolo ⟷. Consulte la tabla 1.3 cuando sea necesario.

a) HCl *c*) HI *e*) HOCl

b) ICl *d*) H_2O

1.56 Los compuestos FCl e ICl tienen momentos dipolares μ que son similares en magnitud (0.9 y 0.7 D, respectivamente), pero opuestos en dirección. En un compuesto, el cloro es el extremo positivo del dipolo; en el otro, es el extremo negativo. Especifique la dirección del momento dipolar en cada compuesto y explique el razonamiento.

1.57 ¿Cuál compuesto en cada uno de los siguientes pares se espera que tenga el momento dipolar μ mayor? ¿Por qué?

a) NaCl o HCl
b) HF o HCl
c) HF o BF_3
d) $(CH_3)_3CH$ o $(CH_3)_3CCl$
e) $CHCl_3$ o CCl_3F
f) CH_3NH_2 o CH_3OH
g) CH_3NH_2 o CH_3NO_2

1.58 Dibuje las siguientes representaciones estructurales de modo que muestren con más claridad todos los átomos, así como los pares electrónicos no compartidos.

a) Un componente de la gasolina, de alto octanaje

b) Se encuentra en el aceite de laurel y verbena

c) Sustancia de olor agradable que se encuentra en el aceite de mejorana

d) OH — Presente en el aceite esencial del clavo

e) O — Se encuentra en el queso Roquefort

f) Benceno: compuesto base de una gran familia de sustancias orgánicas

g) Naftaleno: usado a veces como repelente de polillas

h) O, $OCCH_3$, COH, O — Aspirina

i) N, N, CH_3 — Nicotina: sustancia tóxica presente en el tabaco

j) Br, H, N, O, O, N, H, Br — Púrpura de Tiro: colorante morado que se extrae de una especie de caracol marino del Mediterráneo

1.59 Se acostumbra presentar las fórmulas moleculares de los compuestos orgánicos en la forma $C_2H_5BrO_2$. El número de átomos de carbono e hidrógeno se presenta primero, seguido por los otros átomos en orden alfabético. Presente las fórmulas moleculares correspondientes a cada uno de los compuestos del problema anterior. ¿Algunos de ellos son isómeros?

1.60 Las fórmulas moleculares indican el número exacto de átomos de cada elemento en una molécula. Una **fórmula empírica** indica la relación de átomos, usando los números enteros más pequeños. Para derivar una fórmula molecular de una fórmula empírica debe conocerse el peso molecular. Determine las fórmulas moleculares de los siguientes compuestos.

a) La adenina, un compuesto importante en bioquímica, tiene una fórmula empírica de CHN y un peso molecular de 135.

b) El escualeno, la sustancia de la cual se biosintetiza el colesterol en los animales, tiene una fórmula empírica de C_3H_5 y un peso molecular de 410.

c) El β-caroteno, el pigmento amarillo en las zanahorias, tiene una fórmula empírica de C_5H_7 y un peso molecular de 536.

d) La D-fructosa, un azúcar presente en muchas frutas, tiene una fórmula empírica de CH_2O y un peso molecular de 180.

1.61 Un ácido tiene una pK_a de 2, el otro tiene una pK_a de 8. ¿Cuál es la relación de sus K_a?

1.62 Calcule K_a para cada uno de los siguientes ácidos, dada su pK_a. Clasifique los compuestos en orden de acidez decreciente.

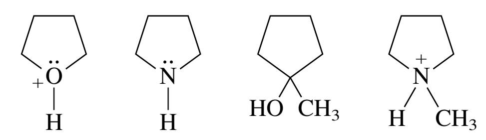
a) Aspirina: pK_a = 3.48

b) Vitamina C (ácido ascórbico): pK_a = 4.17

c) Ácido fórmico (presente en la mordedura de hormigas): pK_a = 3.75

d) Ácido oxálico (sustancia venenosa que se encuentra en ciertas bayas): pK_a = 1.19

1.63 Clasifique las siguientes especies en orden decreciente de acidez. Aunque ninguna de estas estructuras específicas aparece en la tabla 1.8, pueden usarse estructuras análogas de la tabla para guiar el razonamiento.



1.64 Clasifique las siguientes especies en orden decreciente de basicidad. Como en el problema anterior, la tabla 1.8 será de utilidad.

$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}\bar{C}:$ $\quad CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{S}:^-$ $\quad CH_3CH_2CH_2C(=\ddot{O}:)\ddot{O}:^-$ $\quad CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{O}:^-$

1.65 Sólo uno de los siguientes enunciados es verdadero. Use la tabla 1.8 para determinarlo.

a) HF es un ácido débil y su base conjugada es fuerte.

b) F^- es una base débil y su ácido conjugado es fuerte.

c) NH_3 es un ácido débil y su base conjugada es fuerte.

d) NH_3 es una base débil y su ácido conjugado es fuerte.

1.66 Considere soluciones acuosas 1.0 M de cada uno de los siguientes compuestos. ¿Cuál solución es más básica?

a) Cianuro de sodio (NaCN) o fluoruro de sodio (NaF)



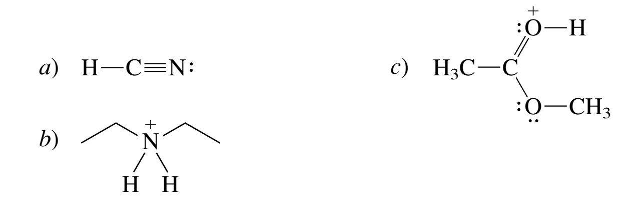
b) Carbonato de sodio (Na_2CO_3) o acetato de sodio (CH_3CONa)

c) Sulfato de sodio (Na_2SO_4) o metanotiolato de sodio ($NaSCH_3$)

1.67 *a*) ¿Cuál es el ácido más fuerte: $(CH_3)_3NH^+$ o $(CH_3)_3PH^+$?

b) ¿Cuál es la base más fuerte: $(CH_3)_3N$: o $(CH_3)_3P$:?

1.68 Escriba una ecuación para la reacción ácido-base de Brønsted que ocurre cuando cada uno de los siguientes ácidos reacciona con agua. Muestre todos los pares electrónicos no compartidos y las cargas formales, y use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.



1.69 Escriba una ecuación para la reacción ácido-base de Brønsted que ocurre cuando cada una de las siguientes bases reacciona con agua. Muestre todos los pares electrónicos no compartidos y las cargas formales, y use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

a) $H_3C—C{\equiv}\bar{C}:$

b) $\ddot{N}^{-}$ (dietilamiduro)

c) $H_3C—C(H)=\ddot{N}—H$

1.70 Todas las sustancias mostradas en las siguientes reacciones ácido-base se enumeran en la tabla 1.8 y el equilibrio en cada caso está desplazado hacia la derecha. Complete cada ecuación y dibuje las fórmulas estructurales de forma que se muestren todos los pares electrónicos no compartidos. Identifique el ácido, la base, el ácido conjugado y la base conjugada. Muestre el movimiento de los electrones con flechas curvas. Calcule la constante de equilibrio para cada reacción.

a) $(CH_3)_3CO^- + CH_3SH \rightleftharpoons$

b) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CO_3^{2-} \rightleftharpoons$

c) $[(CH_3)_2CH]_2N^- + (CH_3)_2CHOH \rightleftharpoons$

1.71 Cada una de las siguientes reacciones ácido-base implica sustancias que se encuentran en la tabla 1.8. Utilice los valores de la pK_a de la tabla para predecir los productos de las reacciones. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Prediga si el equilibrio se encuentra desplazado a la izquierda o a la derecha y calcule la constante de equilibrio para cada reacción.

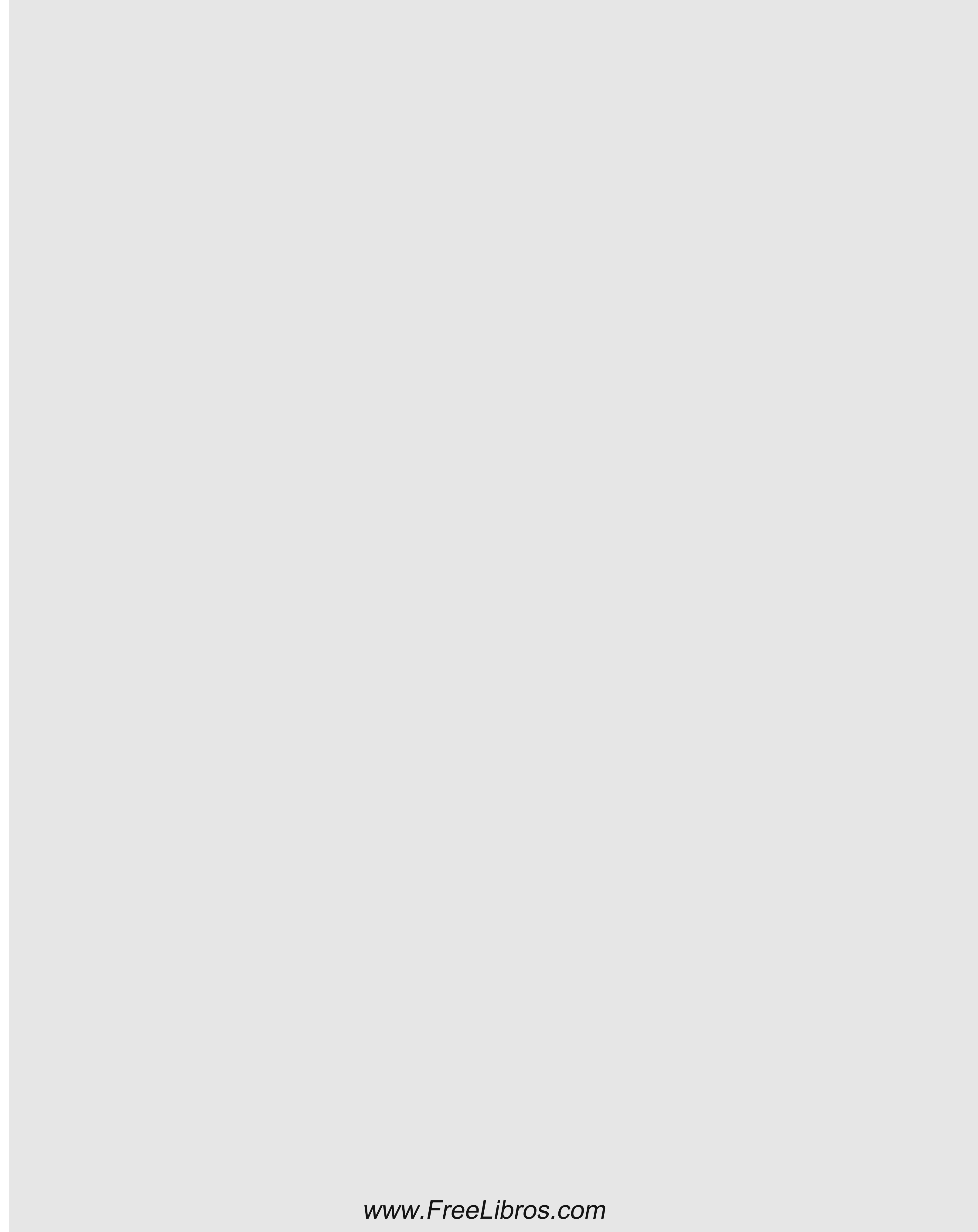
a) $HC{\equiv}CH + {}^-{:}\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons$

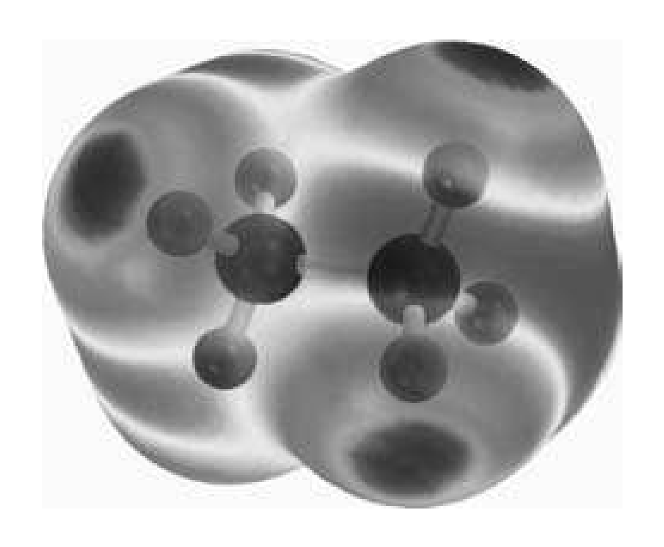
b) $HC{\equiv}CH + {}^-{:}\ddot{\underset{..}{O}}—CH_3 \rightleftharpoons$

c) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + {}^-{:}\ddot{\underset{..}{O}}—CH_3 \rightleftharpoons$

d) $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 + {}^-{:}\ddot{\underset{..}{O}}—CH_3 \rightleftharpoons$

e) $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 + {}^-{:}\ddot{N}[CH(CH_3)_2]_2 \rightleftharpoons$





Estructura de hidrocarburos. Alcanos

Esbozo del capítulo

2.1 CLASES DE HIDROCARBUROS 61

2.2 LOS ELECTRONES COMO ONDA Y EL ENLACE QUÍMICO 62

2.3 ENLACE EN EL H_2: MODELO DEL ENLACE DE VALENCIA 63

2.4 ENLACE EN EL H_2: MODELO DEL ORBITAL MOLECULAR 65

2.5 INTRODUCCIÓN A LOS ALCANOS: METANO, ETANO Y PROPANO 66

2.6 HIBRIDACIÓN sp^3 Y ENLACES EN EL METANO 67

■ *El metano y la biosfera* 68

2.7 ENLACES EN EL ETANO 70

2.8 ALCANOS ISOMÉRICOS: LOS BUTANOS 71

2.9 *n*-ALCANOS SUPERIORES 71

2.10 LOS ISÓMEROS C_5H_{12} 72

2.11 NOMENCLATURA DE LA IUPAC DE LOS ALCANOS NO RAMIFICADOS 74

■ *Una breve historia de la nomenclatura orgánica sistemática* 75

2.12 APLICACIÓN DE LAS REGLAS DE LA IUPAC: LOS NOMBRES DE LOS ISÓMEROS C_6H_{14} 75

2.13 GRUPOS ALQUILO 77

2.14 NOMBRES DE LA IUPAC DE LOS ALCANOS ALTAMENTE RAMIFICADOS 79

2.15 NOMENCLATURA DE LOS CICLOALCANOS 81

CAPÍTULO 2

2.16 FUENTES DE ALCANOS Y CICLOALCANOS 82
2.17 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALCANOS Y LOS CICLOALCANOS 83
2.18 PROPIEDADES QUÍMICAS: COMBUSTIÓN DE LOS ALCANOS 86
2.19 OXIDACIÓN-REDUCCIÓN EN LA QUÍMICA ORGÁNICA 88
■ *Termoquímica* 89
2.20 HIBRIDACIÓN sp^2 Y ENLACES EN EL ETILENO 91
2.21 HIBRIDACIÓN *sp* Y ENLACES EN EL ACETILENO 93
2.22 ¿CUÁL TEORÍA DEL ENLACE QUÍMICO ES MEJOR? 95
2.23 RESUMEN 96
PROBLEMAS 100

En este capítulo se continúa con la relación entre estructura y propiedades comenzada en el capítulo 1. En él se estudian los compuestos orgánicos más simples, aquellos que sólo contienen carbono e hidrógeno, llamados *hidrocarburos*. Estos compuestos ocupan una posición clave en el panorama de la química orgánica. Su estructura de enlaces carbono-carbono proporciona un soporte sobre el que se unen grupos más reactivos, llamados *grupos funcionales*. Se hablará más de los grupos funcionales al principio del capítulo 4; por ahora se explorarán aspectos de estructura y enlaces en los hidrocarburos, en especial los alcanos.

Se expandirá el panorama del enlace con la introducción de dos enfoques que surgieron de la idea de que los electrones pueden describirse como ondas: el modelo del *enlace de valencia* y el modelo del *orbital molecular.* En particular, se destacará un aspecto del modelo del enlace de valencia, llamado **hibridación orbital**.

Una gran parte de este capítulo trata de la forma como se nombran los compuestos orgánicos. El sistema usado en todo el mundo se basa en un conjunto de reglas para nombrar los hidrocarburos, extendiendo luego estas reglas para abarcar otras familias de compuestos orgánicos.

2.1 CLASES DE HIDROCARBUROS

Los hidrocarburos se dividen en dos clases principales: **alifáticos** y **aromáticos**. Esta clasificación data del siglo XIX, cuando la química orgánica estaba dedicada casi por completo al estudio de los materiales de fuentes naturales, y se acuñaron términos que reflejaban el origen de una sustancia. Dos fuentes eran las grasas y los aceites, y la palabra *alifático* se deriva de la palabra griega *aleiphar* que significa “grasa”. Los hidrocarburos aromáticos, independientemente de su propio olor, por lo común se obtenían por el tratamiento químico de extractos de plantas de olor agradable.

Los hidrocarburos alifáticos incluyen tres grupos importantes: *alcanos*, *alquenos* y *alquinos*. Los **alcanos** son hidrocarburos en los que todos los enlaces son sencillos, los **alquenos** contienen al menos un enlace doble carbono-carbono, y los **alquinos** contienen al menos un enlace triple carbono-carbono. Ejemplos de estas tres clases de hidrocarburos alifáticos son los compuestos de dos carbonos *etano*, *etileno* y *acetileno*.

$H_3C—CH_3$ | $H_2C=CH_2$ | H—C≡C—H

Etano (alcano) | Etileno (alqueno) | Acetileno (alquino)

Otro nombre para los hidrocarburos aromáticos es **arenos**. Los arenos tienen propiedades que son muy diferentes de los alcanos, alquenos y alquinos. El hidrocarburo aromático más importante es el *benceno*.

C_6H_6

Benceno (areno)

Se comenzará la exposición de los hidrocarburos introduciendo dos teorías adicionales del enlace covalente: el modelo del enlace de valencia y el modelo del orbital molecular.

2.2 LOS ELECTRONES COMO ONDA Y EL ENLACE QUÍMICO

Las contribuciones de De Broglie y Schrödinger a la comprensión actual de los electrones se describieron en la sección 1.1.

G. N. Lewis propuso su modelo de enlace de pares electrónicos compartidos en 1916, casi una década antes de la teoría de Louis de Broglie de la dualidad onda-partícula. La perspectiva radicalmente diferente de De Broglie de un electrón y el éxito de Erwin Schrödinger al usar ecuaciones de onda para calcular la energía de un electrón en un *átomo* de hidrógeno, apoyaron la creencia de que los enlaces en las *moléculas* podían explicarse con base en interacciones entre las ondas electrónicas. Este pensamiento produjo dos teorías del enlace químico usadas en forma amplia: una es llamada **modelo del enlace de valencia**, la otra, **modelo del orbital molecular**.

Todas las fuerzas en química, excepto para la química nuclear, son eléctricas. Cargas opuestas se atraen; cargas iguales se repelen. Este hecho simple puede llevar muy lejos.

Antes de describir estas teorías hay que pensar primero en los términos más fundamentales, en el enlace entre dos átomos de hidrógeno. Se comenzará con dos átomos de hidrógeno que están muy alejados y se verá lo que sucede conforme disminuye la distancia entre ellos. Las fuerzas implicadas son repulsiones electrón-electrón (−−), repulsiones núcleo-núcleo (++) y atracciones electrón-núcleo (−+). Las tres fuerzas *aumentan* conforme *disminuye* la distancia entre los dos hidrógenos. Debido a que los electrones se mueven tan rápido, efectúan sus movimientos de modo que minimizan su repulsión mutua mientras maximizan sus fuerzas de atracción con los protones. Por tanto, como se muestra en la figura 2.1, existe una fuerza de atracción neta, aunque débil, entre los dos hidrógenos, aun cuando los átomos estén muy apartados. Esta interacción se vuelve más fuerte conforme se aproximan entre sí los dos átomos; el electrón de cada hidrógeno siente cada vez más la fuerza de atracción de dos protones en lugar de uno, disminuye la energía total y el sistema se vuelve más estable. Se alcanza un mínimo de energía potencial cuando la separación entre los núcleos alcanza 74 pm, lo cual corresponde a la longitud del enlace H—H en H_2. A distancias menores que esto, domina la repulsión núcleo-núcleo y electrón-electrón, y el sistema se vuelve menos estable.

La teoría del enlace de valencia y la del orbital molecular incorporan la descripción de onda de los electrones de un átomo de esta descripción del H_2, pero en formas un tanto dife-

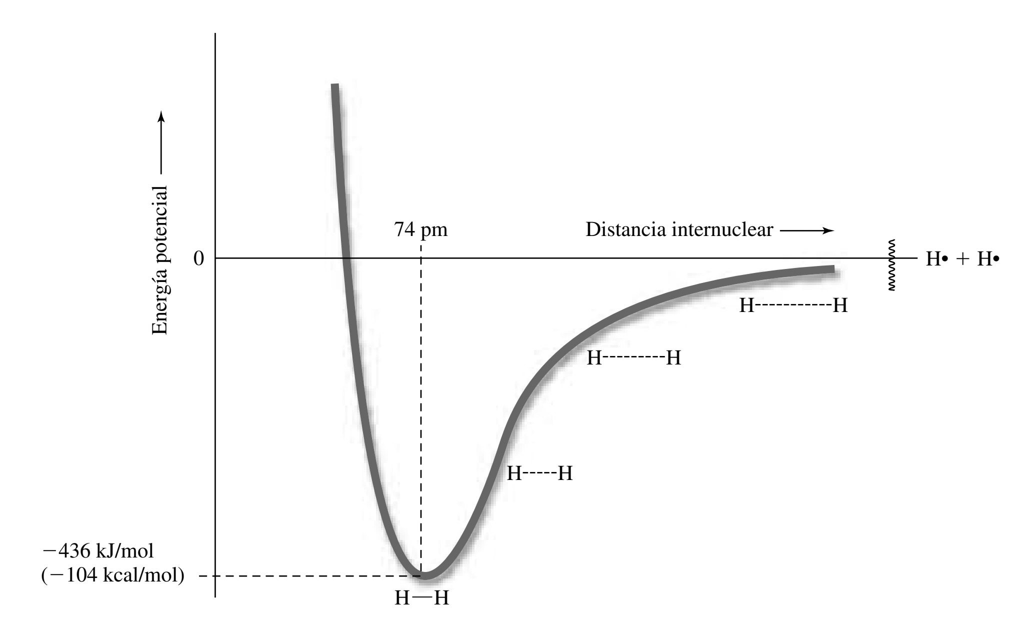


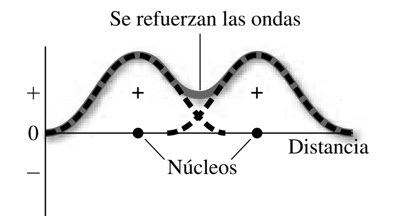
FIGURA 2.1 Gráfica de la energía potencial contra la distancia para dos átomos de hidrógeno. En distancias grandes hay una fuerza de atracción débil. Conforme disminuye la distancia, la energía potencial disminuye y el sistema se vuelve más estable debido a que cada electrón ahora "siente" la fuerza de atracción de dos protones en lugar de uno. El estado de menor energía corresponde a una separación de 74 pm, lo cual es la distancia del enlace normal en el H_2. En distancias más cortas, las repulsiones núcleo-núcleo y electrón-electrón son mayores que las atracciones electrón-núcleo, y el sistema se vuelve menos estable.

rentes. Ambas suponen que las ondas electrónicas se comportan como las ondas más familiares, como las ondas sonoras y las ondas luminosas. En física, una propiedad importante de las ondas se llama interferencia. La *interferencia constructiva* ocurre cuando se combinan dos ondas de modo que se refuerzan entre sí (en fase); la *interferencia destructiva* ocurre cuando se oponen entre sí (fuera de fase) (figura 2.2). De la sección 1.1 se recordará que las ondas electrónicas en los átomos se caracterizan por su función de onda, la cual es igual a un orbital. Para un electrón en el estado más estable de un átomo de hidrógeno, por ejemplo, este estado queda definido por la función de onda 1*s* y con frecuencia se llama orbital 1*s*. El modelo del *enlace de valencia* basa la unión entre dos átomos en el traslape entre orbitales medio llenos de los dos átomos. El modelo del *orbital molecular* genera un conjunto de orbitales moleculares al combinar los orbitales atómicos de *todos* los átomos en la molécula.

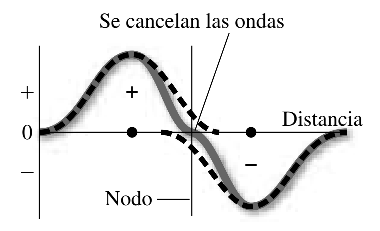
Para una molécula tan simple como H_2, la teoría del enlace de valencia y la del orbital molecular producen representaciones muy similares. Las siguientes dos secciones describen estos dos enfoques.

2.3 ENLACE EN EL H_2: MODELO DEL ENLACE DE VALENCIA

El aspecto característico de la teoría del enlace de valencia es que describe un enlace covalente entre dos átomos en términos de una superposición en fase de un orbital medio lleno de un átomo con un orbital medio lleno del otro, ilustrado por el caso de H_2 en la figura 2.3. Dos átomos de hidrógeno, cada uno conteniendo un electrón en un orbital 1*s*, se combinan de tal mo-



a) Las amplitudes de las funciones de onda se suman



b) Las amplitudes de las funciones de onda se restan

FIGURA 2.2 Interferencia entre ondas. *a*) La interferencia constructiva ocurre cuando dos ondas en fase se combinan entre sí. La amplitud de la onda resultante en cada punto es la suma de las amplitudes de las ondas originales. *b*) La interferencia destructiva disminuye la amplitud cuando dos ondas están fuera de fase entre sí.

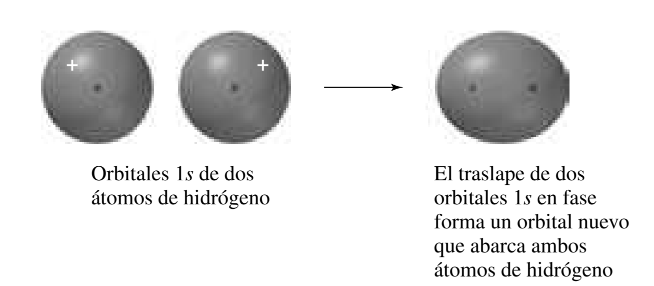


FIGURA 2.3 Descripción del enlace de valencia del enlace en H_2. El traslape de orbitales 1*s* medio llenos de dos átomos de hidrógeno forma un orbital nuevo que abarca ambos átomos y contiene ambos electrones. La densidad electrónica (probabilidad de encontrar los electrones) es mayor en la región entre los dos átomos. Los núcleos se muestran como puntos negros. Cuando las funciones de onda son del mismo signo (ambas + en este caso), la interferencia constructiva aumenta la probabilidad de encontrar un electrón en la región donde se superponen los dos orbitales.

do que sus orbitales se traslapan para formar un orbital nuevo asociado con ambos. El traslape de los orbitales en fase (interferencia constructiva) aumenta la probabilidad de encontrar un electrón en la región entre los dos núcleos, en donde siente la fuerza de atracción de ambos.

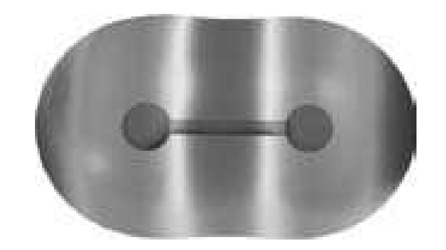
La figura 2.4 usa mapas del potencial electrostático para mostrar la acumulación de densidad de electrones en la región entre dos átomos de hidrógeno conforme se aproximan entre sí lo suficiente para que sus orbitales se traslapen.

FIGURA 2.4 Representación del enlace de valencia del enlace en H_2 ilustrada con mapas del potencial electrostático. Los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno se traslapan para formar un orbital que contiene ambos electrones de la molécula de H_2. (Vea sección a color, p. C-4.)

a) Los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno separados, lo bastante alejados para que en esencia no haya ninguna interacción entre ellos. Cada electrón está asociado sólo con un protón.

b) Conforme se aproximan los átomos de hidrógeno entre sí, sus orbitales 1s comienzan a traslaparse y cada electrón empieza a sentir la fuerza de atracción de ambos protones.

c) Los átomos de hidrógeno están lo bastante cerca para que ocurra un traslape de los dos orbitales 1*s*. La concentración de la densidad electrónica en la región entre los dos protones es más evidente.



d) Una molécula de H_2. La distancia centro a centro entre los átomos de hidrógeno es 74 pm. Los dos orbitales 1*s* individuales han sido reemplazados por un orbital nuevo que abarca ambos hidrógenos y contiene ambos electrones. La densidad de electrones es mayor en la región entre los dos hidrógenos.



Un enlace en el que los orbitales se traslapan a lo largo de una línea que conecta a los átomos (el *eje internuclear*) se llama **enlace sigma (σ)**. La distribución electrónica en un enlace σ es cilíndricamente simétrica; en cualquier parte que se haga un corte transversal de un enlace σ perpendicular al eje internuclear aparecerá como un círculo. Otra forma de ver la distribución electrónica es analizando la molécula desde un extremo.



Los orbitales se traslapan a lo largo de una línea que conecta los dos átomos

La distribución electrónica es circular cuando se ve hacia abajo el enlace H—H

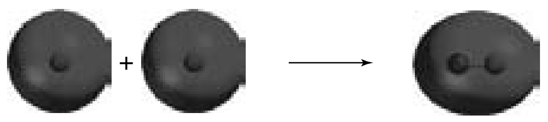
En este texto se usará el enfoque del enlace de valencia en forma extensa en el estudio de las moléculas orgánicas. Sin embargo, primero se introducirá el método del orbital molecular para ver cómo se combinan los orbitales 1*s* de los dos átomos de hidrógeno para generar los orbitales de una molécula de H_2.

2.4 ENLACE EN EL H_2: MODELO DEL ORBITAL MOLECULAR

El enfoque del orbital molecular para el enlace químico se basa en la noción de que, así como los electrones en los átomos ocupan *orbitales atómicos*, en las moléculas ocupan *orbitales moleculares*. Del mismo modo que para escribir la configuración electrónica de un átomo lo primero es identificar los orbitales atómicos disponibles, también se debe analizar primero los orbitales disponibles para una molécula. En el método del orbital molecular esto se hace representando los orbitales moleculares como combinaciones de orbitales atómicos: el método de la *combinación lineal de orbitales atómicos-orbitales moleculares* (CLOA-OM).

Al combinar los orbitales atómicos (OA) 1*s* de dos átomos de hidrógeno se generan dos orbitales moleculares (OM) para el H_2. En una combinación, las dos funciones de onda se suman; en la otra se restan. Los dos orbitales nuevos que se producen se describen en la figura 2.5. La combinación aditiva genera un **orbital de enlace**; la combinación sustractiva genera un **orbital de antienlace**. Tanto el orbital de enlace como el de antienlace tienen simetría σ. Los dos

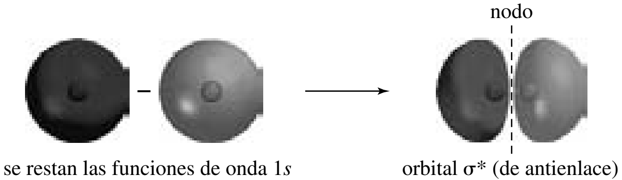
a) Se suman las funciones de onda 1*s* de dos átomos de hidrógeno para generar un orbital molecular de enlace (σ) para el H_2. Hay una probabilidad alta de encontrar ambos electrones en la región entre los dos núcleos.



se suman las funciones de onda 1*s*

orbital σ (de enlace)

b) Se resta la función de onda 1*s* de un átomo de hidrógeno del otro para generar un orbital molecular de antienlace (σ*) para el H_2. Hay una superficie nodal donde existe una probabilidad de cero de encontrar los electrones en la región entre los dos núcleos



se restan las funciones de onda 1*s*

orbital σ* (de antienlace)

FIGURA 2.5 Generación de orbitales moleculares σ y σ* para el H_2 al combinar orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno.

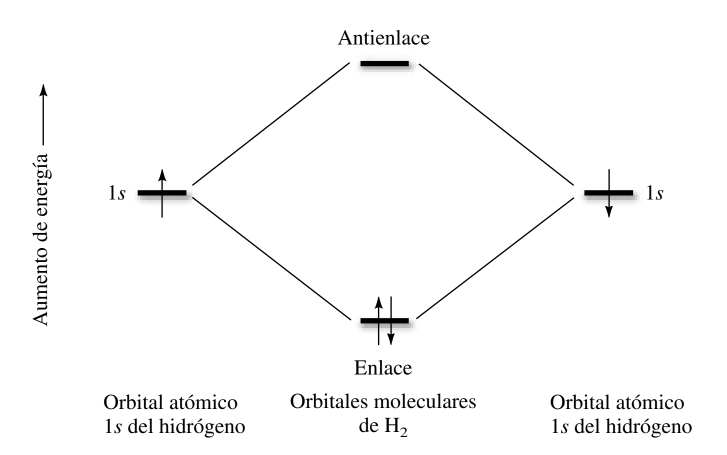


FIGURA 2.6 Al combinar los orbitales atómicos (OA) 1*s* de dos hidrógenos se generan dos orbitales moleculares (OM). El OM de enlace tiene menor energía que cualquiera de los OA que se combinan para producirlo. El OM de antienlace tiene mayor energía que cualquiera de los OA. Cada flecha indica un electrón, y el espín de cada electrón es de signo opuesto. Ambos electrones del H_2 ocupan el OM de enlace.

se diferencian llamando al orbital de enlace σ y al orbital de antienlace σ* ("sigma asterisco"). El orbital de enlace se caracteriza por representar una región de alta probabilidad electrónica entre los dos átomos, mientras el orbital de antienlace tiene una superficie nodal entre ellos.

En la figura 2.6 se muestra un diagrama del orbital molecular para el H_2. El formato habitual muestra los OA iniciales en los lados izquierdo y derecho y el OM enmedio. Siempre debe cumplirse que *el número de OM sea el mismo que el número de OA que se combinan para producirlos*. Por tanto, cuando se combinan los OA 1*s* de dos átomos de hidrógeno, resultan dos OM. El OM de enlace (σ) tiene menor energía, y el OM de antienlace (σ*) mayor energía que cualquiera de los orbitales 1*s* originales.

Cuando se asignan electrones a los OM, se aplican las mismas reglas que para escribir las configuraciones electrónicas de los átomos. Los electrones llenan los OM en orden de energía orbital creciente, y el número máximo de electrones en cualquier orbital es dos. Ambos electrones del H_2 ocupan el orbital de enlace, tienen espines opuestos y ambos se mantienen unidos con más fuerza que en los átomos de hidrógeno separados. No hay electrones en el orbital de antienlace.

Para una molécula tan sencilla como el H_2, es difícil ver mucha diferencia entre el método del enlace de valencia y el del orbital molecular. Las diferencias más importantes aparecen en moléculas con más de dos átomos. En tales casos, el método del enlace de valencia continúa viendo una molécula como una colección de enlaces entre los átomos unidos. El método del orbital molecular, sin embargo, conduce a una representación en la que un mismo electrón puede asociarse con muchos, o incluso todos, los átomos de una molécula. Se hablará más sobre las semejanzas y diferencias en las teorías del enlace de valencia y del orbital molecular conforme se continúen desarrollando sus principios, comenzando con los alcanos más simples: metano, etano y propano.

2.5 INTRODUCCIÓN A LOS ALCANOS: METANO, ETANO Y PROPANO

Los alcanos tienen la fórmula molecular general C_nH_{2n+2}. El más sencillo, **metano** (CH_4), también es el más abundante. Está presente en grandes cantidades en la atmósfera, en el suelo y en los océanos. Se ha encontrado metano en Júpiter, Saturno, Urano, Neptuno y Plutón e, incluso, en el cometa Halley. Alrededor de 2 a 8% de la atmósfera de Titán, la luna más grande de Saturno, es metano. Cuando llueve en Titán, llueve metano.

El **etano** (C_2H_6: CH_3CH_3) y el **propano** (C_3H_8: $CH_3CH_2CH_3$) son el segundo y el tercero, respectivamente, después del metano, por muchas razones. El etano es el alcano que sigue del metano en simplicidad estructural, seguido por el propano. El etano (≈ 10%) es el segundo y el propano (≈ 5%) el tercer componente más abundante del gas natural, el cual es ≈ 75% metano. El gas natural es incoloro y casi inodoro, como el metano, el etano y el propano. El olor característico del gas natural que se usa para calentar los hogares y cocinar proviene de

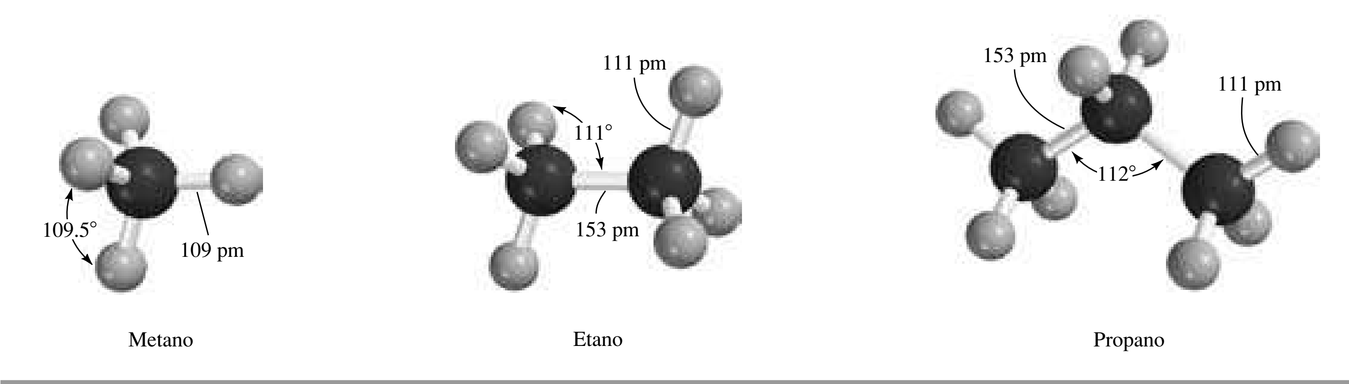


FIGURA 2.7 Estructuras del metano, etano y propano que muestran las distancias y los ángulos de enlace.

cantidades insignificantes de compuestos de olor desagradable que contienen azufre, que se agregan de manera deliberada para advertir de fugas potencialmente peligrosas.

El metano es el alcano que tiene el punto de ebullición más bajo, seguido por el etano y luego por el propano.

	CH_4	CH_3CH_3	$CH_3CH_2CH_3$
	Metano	Etano	Propano
Punto de ebullición:	−160°C	−89°C	−42°C

Los puntos de ebullición citados en este texto son a 1 atm (760 mmHg), a menos que se indique de otra manera.

Esto por lo general se cumplirá conforme se proceda a ver otros alcanos; conforme aumenta el número de átomos de carbono, también aumenta el punto de ebullición. Todos los alcanos con cuatro carbonos o menos son gases a temperatura ambiente y presión atmosférica. Con el punto de ebullición más alto de los tres, el propano es el más fácil de licuar. Son muy comunes los “tanques de propano”. Son recipientes de acero en los que una mezcla de hidrocarburos rica en propano llamada *gas licuado de petróleo* (GLP) se mantiene en estado líquido bajo condiciones de presión elevada y se usa como combustible limpio y conveniente.

Las características estructurales del metano, etano y propano se resumen en la figura 2.7. Todos los átomos de carbono tienen cuatro enlaces, todos los enlaces son sencillos y los ángulos de enlace son cercanos al tetraédrico. En la siguiente sección se verá cómo adaptar el modelo del enlace de valencia para las estructuras observadas.

2.6 HIBRIDACIÓN sp^3 Y ENLACES EN EL METANO

Antes de describir los enlaces en el metano, es importante destacar que las teorías del enlace intentan describir una molécula con base en los átomos que la forman; las teorías del enlace no intentan explicar *cómo* se forman los enlaces. El metano del mundo *no* proviene de la reacción de átomos de carbono con átomos de hidrógeno; proviene de procesos biológicos. El ensayo *El metano y la biosfera* abunda sobre los orígenes del metano y otros compuestos orgánicos.

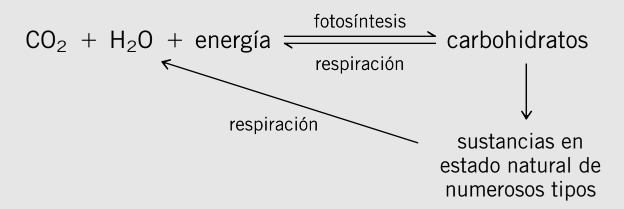
Se *comenzará* con la estructura tridimensional, determinada en forma experimental, de una molécula, proponiéndose luego modelos de enlace consistentes con la estructura. No se afirma que la estructura observada es resultado del modelo de enlace. De hecho, puede haber dos o más modelos igualmente satisfactorios. Las estructuras son hechos; los modelos de enlace son teorías que se usan para tratar de entender los hechos.

Un enigma difícil en los inicios de la teoría del enlace de valencia se refería al hecho de que el metano es CH_4 y que los cuatro enlaces con el carbono están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro. La teoría del enlace de valencia se basa en el traslape en fase de orbitales medio llenos de los átomos unidos, pero con una configuración electrónica de $1s^22s^22p_x{}^12p_y{}^1$ el carbono sólo tiene dos orbitales medio llenos (figura 2.9*a*). ¿Cómo, entonces, puede tener cuatro enlaces?

En la década de 1930, Linus Pauling propuso una solución ingeniosa a este enigma. Sugirió que la configuración electrónica de un carbono enlazado a otros átomos no necesitaba ser igual a la de un átomo de carbono libre. Al mezclar (“hibridar”) los orbitales $2s$, $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$ se obtie-

El metano y la biosfera

Una de las tareas de los científicos ambientales es estudiar los elementos importantes en la biosfera: ¿en qué forma se encuentran normalmente estos elementos, en qué se transforman y cómo regresan a su estado natural? Estudios cuidadosos han conducido a panoramas claros, aunque complicados, del "ciclo del nitrógeno", el "ciclo del azufre" y el "ciclo del fósforo", por ejemplo. El "ciclo del carbono" comienza y termina con el dióxido de carbono atmosférico. Puede representarse en forma abreviada como:



El metano es, literalmente, uno de los millones de compuestos en el ciclo del carbono, pero uno de los más abundantes. Se forma cuando los compuestos que contienen carbono se descomponen en ausencia de aire (condiciones *anaeróbicas*). Los organismos que provocan esto se llaman *methanoarchaea.* Las células pueden dividirse en tres tipos: *archaea, bacteria* y *eukarya.* Los methanoarchaea son una especie del dominio *archaea* y pueden clasificarse entre los seres vivos más antiguos en la Tierra. Pueden convertir diversos compuestos que contienen carbono, incluyendo dióxido de carbono y ácido acético, en metano.

Casi en cualquier lugar donde el agua esté en contacto con materia orgánica en ausencia de aire es adecuado para que prosperen los methanoarchaea: en el fondo de estanques, cenagales y arrozales, por ejemplo. El *gas del pantano* es en su mayoría metano. Los methanoarchaea viven dentro de las termitas y animales que se alimentan de pasto. Una fuente cita 20 L/día como la producción de metano de una vaca grande.

La escala en la que los methanoarchaea producen metano, estimada en 10^{11} a 10^{12} lb/año, es enorme. Alrededor de 10% de esta cantidad se abre camino hasta la atmósfera, pero gran parte del resto simplemente termina completando el ciclo del carbono. Sale del ambiente anaeróbico en el que se formó y entra al mundo aeróbico donde, al final, es convertido en dióxido de carbono por una variedad de procesos.

Cuando se consideran las fuentes de metano se tiene que agregar el metano "antiguo" (metano que se formó hace millones de años pero quedó atrapado bajo la superficie de la Tierra), al metano "nuevo" que se acaba de describir. El *grisú*, un riesgo de explosión para los mineros, se encuentra en las minas de carbón y en su mayor parte es metano. Los depósitos de petróleo, formados por descomposición microbiana de material vegetal bajo condiciones anaeróbicas, siempre van acompañados por bolsas de gas natural, el cual en su mayor parte es metano.

Sucede algo interesante cuando el metano atrapado escapa de sitios bajo el lecho del océano. Si la presión es lo bastante alta (50 atm) y el agua lo bastante fría (4°C), el metano simplemente no burbujea hasta la superficie. Moléculas individuales de metano quedan atrapadas dentro de grupos de 6 a 18 moléculas de agua formando *caltratos de metano* o *hidratos de metano* (figura 2.8). Agregados de estos caltratos permanecen en el fondo del océano en lo que parece una protuberancia de hielo sucio. Hielo que quema. Lejos de ser meras curiosidades, los caltratos de metano son fuentes potenciales de energía en una escala mayor que la de todas las reservas de petróleo conocidas combinadas. Sin embargo, en el presente, no es práctico desde el punto de vista económico extraer el metano.*



FIGURA 2.8 Burbujas de gas escapan de un montículo de hidrato de metano en el lecho del Golfo de México.

No obstante, no toda la atención que reciben los caltratos de metano es como una fuente potencial de energía. Los científicos ambientales están estudiando la posibilidad de que la disociación del caltrato de metano haya sido responsable de un calentamiento global que ocurrió hace 55 millones de años, duró 40 000 años y elevó la temperatura de la Tierra unos 5°C. Se especula que un calentamiento modesto de los océanos fomentó la disociación de los caltratos, liberando metano, un gas invernadero potente, hacia la atmósfera. El efecto invernadero resultante elevó la temperatura de la Tierra, causando que se liberara más metano de los océanos a la atmósfera, lo que, a su vez, aumentó el calentamiento por el efecto invernadero. Con el tiempo se alcanzó un nuevo estado de equilibrio más caliente.

Acudiendo al océano en sí, los biólogos sospechan que el metano en los caltratos es un nutriente clave para las bacterias y otros habitantes de los ecosistemas en las profundidades del mar, incluyendo aquellos que se encuentran bajo el lecho oceánico.

*Para saber más sobre los hidratos de gas en general, y el hidrato de metano en particular, vea "Gas Hydrates: From Laboratory Curiosity to Potencial Global Powerhouse", en el ejemplar de julio de 2001 del *Journal of Chemical Education.*

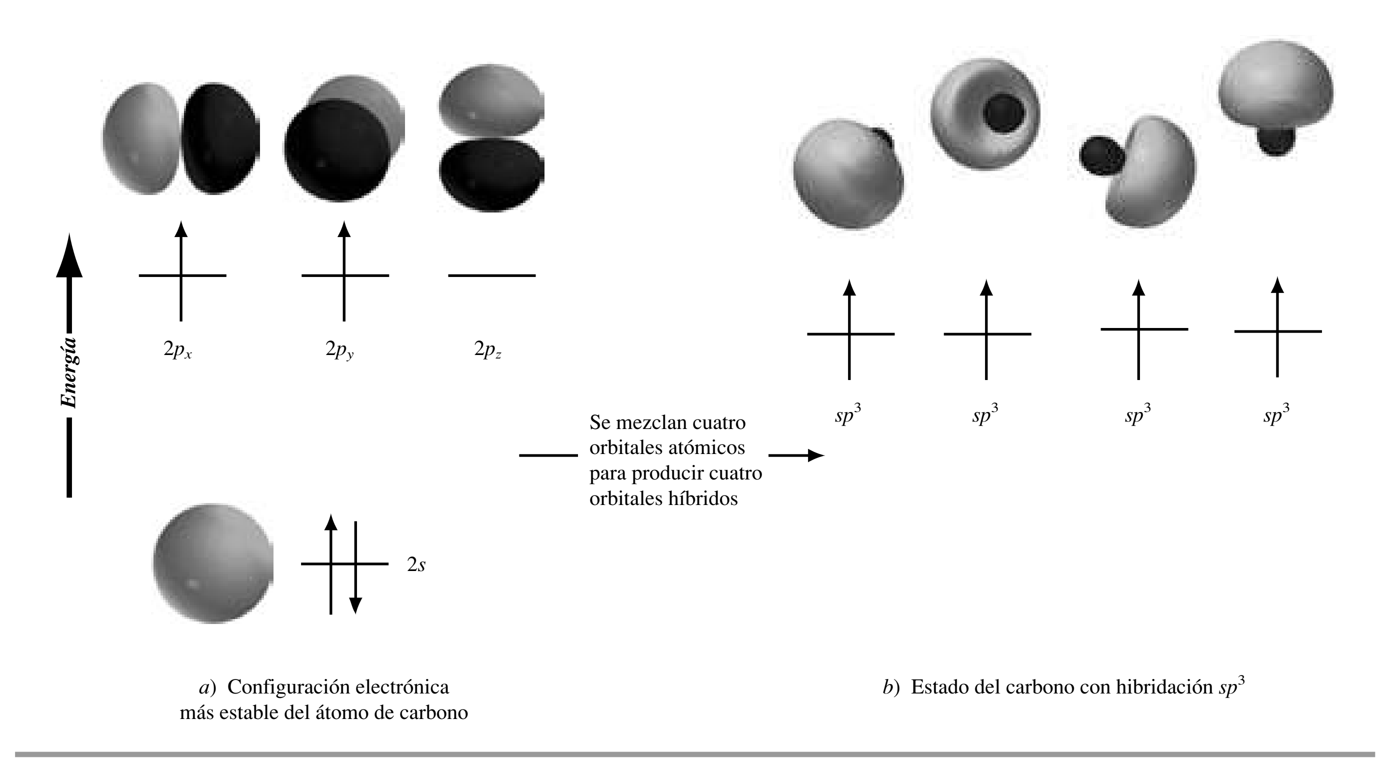


FIGURA 2.9 Hibridación sp^3. *a*) Configuración electrónica del carbono en su estado más estable. *b*) La mezcla del orbital *s* con los tres orbitales *p* genera cuatro orbitales híbridos sp^3. Los cuatro orbitales híbridos sp^3 tienen la misma energía; por consiguiente, los cuatro electrones de valencia están distribuidos de manera uniforme entre ellos. Los ejes de los cuatro orbitales sp^3 están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro.

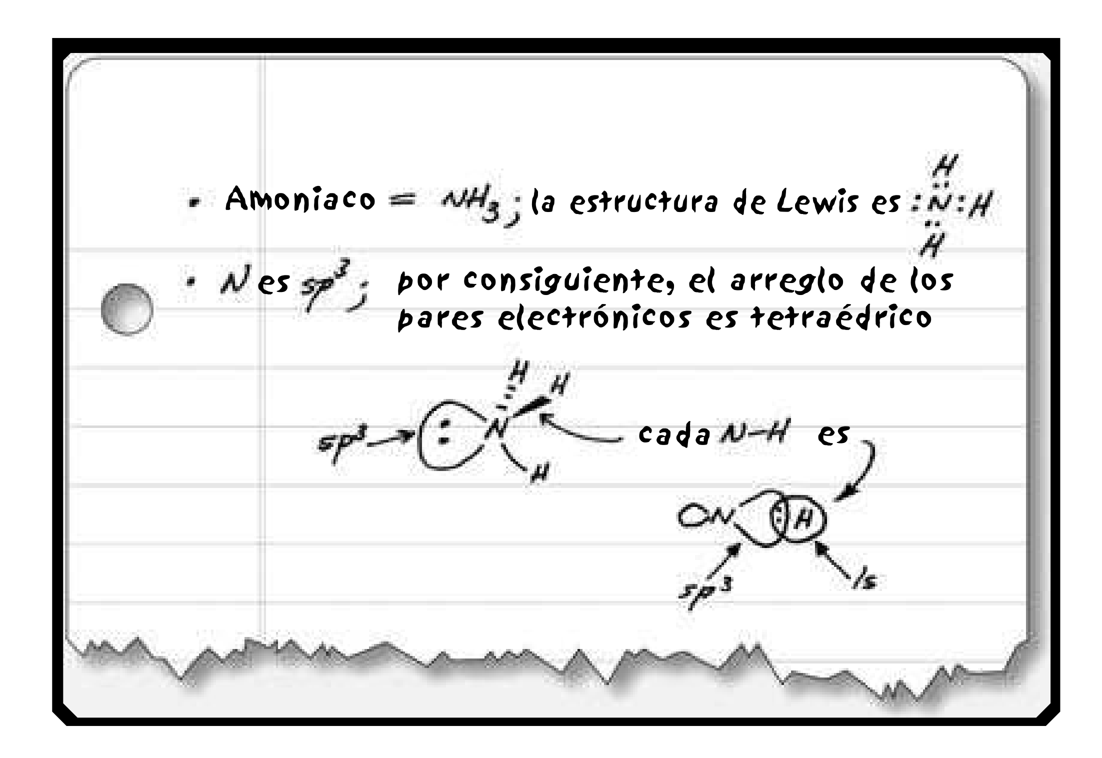
nen cuatro orbitales nuevos (figura 2.9*b*). Estos cuatro orbitales nuevos se llaman **orbitales híbridos sp^3** porque provienen de un orbital *s* y tres orbitales *p*. Cada orbital híbrido sp^3 tiene 25% de carácter *s* y 75% de carácter *p*. Entre sus características más importantes están las siguientes:

1. *Los cuatro orbitales* sp^3 *tienen la misma energía*. Por consiguiente, de acuerdo con la regla de Hund (sección 1.1) los cuatro electrones de valencia del carbono están distribuidos por igual entre ellos, haciendo que estén disponibles para el enlace cuatro orbitales medio llenos.
2. *Los ejes de los orbitales* sp^3 *apuntan hacia los vértices de un tetraedro*. Por consiguiente, la hibridación sp^3 del carbono es consistente con la estructura tetraédrica del metano. Cada enlace C—H es un enlace σ en el que un orbital 1*s* medio lleno del hidrógeno se traslapa con un orbital sp^3 medio lleno del carbono a lo largo de un eje trazado entre ellos.
3. *Los enlaces σ que implican orbitales híbridos* sp^3 *del carbono son más fuertes que los que implican orbitales 2s o 2p sin hibridar*. Cada orbital híbrido sp^3 tiene dos lóbulos de tamaño desigual, haciendo mayor la densidad electrónica en un lado del núcleo que en el otro. En un enlace σ C—H, es el lóbulo mayor de un orbital sp^3 del carbono el que se traslapa con un orbital 1*s* de un hidrógeno. Esto concentra la densidad electrónica en la región entre los dos átomos.

Como se ilustra en la figura 2.10, el modelo de hibridación orbital explica que el carbono tenga cuatro enlaces en lugar de dos, que los enlaces sean más fuertes de lo que serían en ausencia de la hibridación y que el arreglo tenga forma tetraédrica alrededor del carbono.

PROBLEMA 2.1

Describa los enlaces en el amoniaco, suponiendo hibridación sp^3 para el nitrógeno. ¿En qué clase de orbital está el par no compartido? ¿Qué orbitales se traslapan en los enlaces N—H?



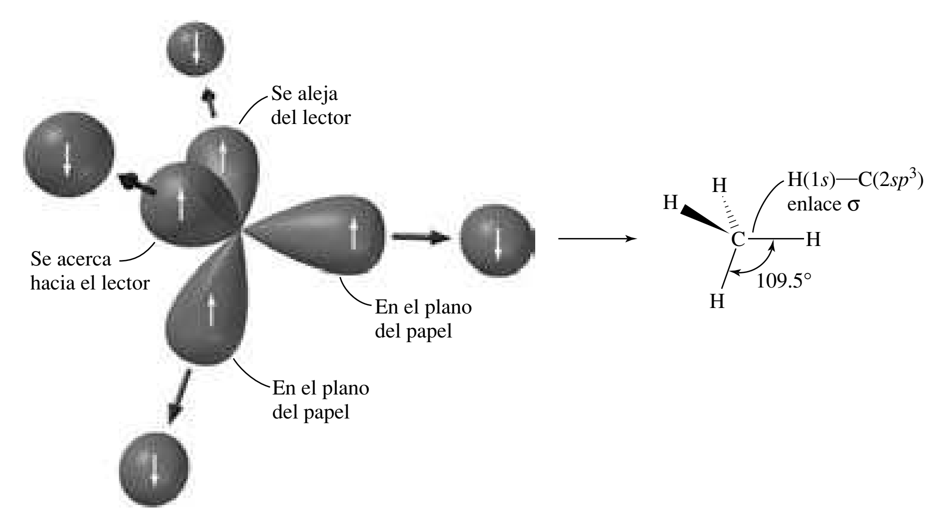


FIGURA 2.10 Cada orbital sp^3 medio lleno se traslapa con un orbital 1*s* medio lleno del hidrógeno a lo largo de un eje trazado entre ellos, dando un arreglo tetraédrico de cuatro enlaces σ. Sólo se muestra el lóbulo mayor de cada orbital sp^3. Cada orbital contiene un lóbulo posterior más pequeño, el cual se ha omitido para mayor claridad.

2.7 ENLACES EN EL ETANO

El modelo de hibridación orbital para el enlace covalente se extiende con facilidad a los enlaces carbono-carbono. Como ilustra la figura 2.11, el etano se describe en términos de un enlace σ carbono-carbono que une dos grupos CH_3 (**metilo**). Cada grupo metilo consta de un carbono con hibridación sp^3 unido a tres hidrógenos por enlaces σ sp^3−1*s*. El traslape del orbital medio lleno restante de un carbono con el de otro genera un enlace σ entre ellos. Aquí hay una tercera clase de enlace σ, uno que tiene como base el traslape de dos orbitales híbridos sp^3. *En general, puede esperarse que el carbono tendrá hibridación* sp^3 *cuando está enlazado en forma directa a cuatro átomos.*

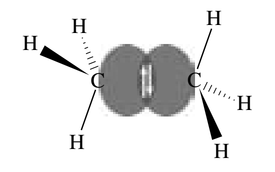


FIGURA 2.11 El enlace σ C—C en el etano, representado por el traslape de un orbital híbrido sp^3 medio lleno de un carbono con un orbital híbrido sp^3 medio lleno del otro.

PROBLEMA 2.2

Describa el enlace en el propano de acuerdo con el modelo de hibridación orbital.

Más adelante en este capítulo se regresará al modelo de hibridación orbital para estudiar el enlace en otros hidrocarburos alifáticos, alquenos y alquinos. En este punto, sin embargo, se pondrá atención en los alcanos para examinarlos como una clase con más detalle.

2.8 ALCANOS ISOMÉRICOS: LOS BUTANOS

El metano es el único alcano de fórmula molecular CH_4, el etano es el único C_2H_6, y el propano el único C_3H_8. Sin embargo, comenzando con C_4H_{10}, son posibles los isómeros constitucionales (sección 1.6); dos alcanos tienen esta fórmula molecular particular. En uno, llamado ***n*-butano**, cuatro carbonos se unen en una cadena continua. La *n* en *n*-butano indica "normal" y significa que la cadena de carbonos no está ramificada. El segundo isómero tiene una cadena de carbonos ramificada y se llama **isobutano**.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \qquad \underset{\displaystyle CH_3}{CH_3\overset{}{C}HCH_3} \quad \text{o} \quad (CH_3)_3CH$$

	n-Butano	Isobutano
Punto de ebullición:	−0.4°C	−10.2°C
Punto de fusión:	−139°C	−160.9°C

Como se acaba de señalar (sección 2.7), el CH_3 se llama grupo *metilo*. Además de tener grupos metilo en ambos extremos, el *n*-butano contiene dos CH_2, o grupos **metileno**. El isobutano contiene tres grupos metilo enlazados a una unidad CH. La unidad CH se llama grupo **metino**.

El *n*-butano y el isobutano tienen la misma fórmula molecular pero difieren en conectividad. Son *isómeros constitucionales* entre sí (vea la sección 1.6) y tienen propiedades diferentes. Ambos son gases a temperatura ambiente, pero el *n*-butano hierve a casi 10°C más que el isobutano y tiene un punto de fusión casi 20°C mayor.

Los enlaces en el *n*-butano y el isobutano son del mismo tipo que los del metano, el etano y el propano. Todos los átomos de carbono tienen hibridación sp^3, todos los enlaces son σ y los ángulos de enlace en el carbono están cerca de ser tetraédricos. Esta generalización se cumple para todos los alcanos sin importar el número de carbonos que tengan.

Los encendedores de "butano" contienen alrededor de 5% de *n*-butano y 95% de isobutano en un recipiente sellado. La presión producida por los dos compuestos (alrededor de 3 atm) es suficiente para mantenerlos en estado líquido hasta que la apertura de una válvula pequeña emite un chorro fino de la mezcla vaporizada a través de una chispa, la cual la enciende.

2.9 *n*-ALCANOS SUPERIORES

Los *n*-alcanos tienen una cadena de carbono no ramificada. El ***n*-pentano** y el ***n*-hexano** son *n*-alcanos que poseen cinco y seis átomos de carbono, respectivamente.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3 \qquad CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$$

n-Pentano *n*-Hexano

Estas fórmulas condensadas pueden abreviarse aún más indicando dentro de un paréntesis el número de grupos metileno en la cadena. Por tanto, *n*-pentano puede escribirse como $CH_3(CH_2)_3CH_3$ y el *n*-hexano como $CH_3(CH_2)_4CH_3$. Esta forma abreviada es conveniente, en especial, con alcanos de cadena más grande. La síntesis en laboratorio del alcano "ultralargo" $CH_3(CH_2)_{388}CH_3$ se logró en 1985; ¡es imposible tratar de escribir una fórmula estructural para este compuesto en cualquier otra forma que no sea abreviada!

PROBLEMA 2.3

Se ha aislado un *n*-alcano de fórmula molecular $C_{28}H_{58}$ de cierta planta fósil. Escriba una fórmula estructural condensada para este alcano.

Los *n*-alcanos tienen la fórmula general $CH_3(CH_2)_xCH_3$ y constituyen una **serie homóloga** de compuestos. Una serie homóloga es aquélla en la que los miembros sucesivos difieren por un grupo $—CH_2—$.

Los alcanos no ramificados en ocasiones se conocen como "alcanos de cadena lineal", pero, como se verá en el capítulo 3, sus cadenas no son rectas sino que tienden a adoptar la forma de "zigzag" que se usa en las fórmulas de enlace con líneas.

Fórmula de enlace con líneas de *n*-pentano Fórmula de enlace con líneas de *n*-hexano

PROBLEMA 2.4

Mucha de la comunicación entre los insectos implica mensajeros químicos llamados *feromonas.* Una especie de cucaracha secreta una sustancia de sus glándulas mandibulares que alerta a otras cucarachas de su presencia y causa que se congreguen. Uno de los principales componentes de esta *feromona de atracción* es el alcano que se muestra. Proporcione la fórmula molecular de esta sustancia y represéntela con una fórmula condensada.

2.10 LOS ISÓMEROS C_5H_{12}

Tres alcanos isoméricos tienen la fórmula molecular C_5H_{12}. El isómero no ramificado es *n*-pentano. El isómero con un solo metilo como ramificación se llama *isopentano*. El tercer isómero tiene una cadena de tres carbonos con dos ramificaciones metilo. Se llama *neopentano*.

n-Pentano: $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ o $CH_3(CH_2)_3CH_3$ o

Isopentano: $CH_3CHCH_2CH_3$ (con CH_3 sobre el segundo carbono) o $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ o

Neopentano: CH_3CCH_3 (con CH_3 arriba y CH_3 abajo del carbono central) o $(CH_3)_4C$ o

Se ha calculado el número de isómeros C_nH_{2n+2} para valores de *n* desde 1 hasta 400 y se ha comunicado que el número de isómeros de $C_{167}H_{336}$ excede el número de partículas en el universo conocido (10^{80}). Estas observaciones y los antecedentes históricos del cálculo de isómeros se describen en un artículo en el ejemplar de abril de 1989 del *Journal of Chemical Education* (pp. 278-281).

La tabla 2.1 presenta el número de alcanos isoméricos posibles como una función del número de átomos de carbono que contienen. Como muestra la tabla, el número de isómeros aumenta enormemente con el número de átomos de carbono y conduce a dos preguntas importantes:

1. ¿Cómo puede saberse cuándo se han escrito todos los isómeros posibles correspondientes a una fórmula molecular particular?
2. ¿Cómo se pueden nombrar los alcanos de manera que cada uno tenga un nombre único?

La respuesta a la primera pregunta es que no se puede calcular con facilidad el número de isómeros. Los datos en la tabla 2.1 fueron determinados por un matemático que concluyó que ninguna expresión simple puede calcular el número de isómeros. La mejor forma de asegurar que se han escrito todos los isómeros de una fórmula molecular particular es trabajar de manera sistemática, comenzando con la cadena no ramificada y, luego, reduciéndola mientras se agregan las ramificaciones una por una. Es esencial ser capaz de reconocer cuando dos fórmulas estructurales de apariencia diferente en realidad son la misma molécula escrita en formas diferentes. El punto clave es la *conectividad* de la cadena de carbonos. Por ejemplo, las siguientes fórmulas estructurales *no* representan compuestos diferentes; sólo son algunas de las muchas formas en que podría escribirse una fórmula estructural para el isopentano. Cada una tiene una cadena continua de cuatro carbonos con un metilo como ramificación, localizada un carbono antes del final de la cadena.

TABLA 2.1 El número de isómeros constitucionales de alcanos con fórmulas moleculares particulares

Fórmula molecular	Número de isómeros constitucionales
CH_4	1
C_2H_6	1
C_3H_8	1
C_4H_{10}	2
C_5H_{12}	3
C_6H_{14}	5
C_7H_{16}	9
C_8H_{18}	18
C_9H_{20}	35
$C_{10}H_{22}$	75
$C_{15}H_{32}$	4 347
$C_{20}H_{42}$	366 319
$C_{40}H_{82}$	62 491 178 805 831

Todas estas estructuras C_5H_{12} son el mismo compuesto.

$CH_3CHCH_2CH_3$ (con CH_3 abajo en el segundo carbono) $\quad$ $CH_3CHCH_2CH_3$ (con CH_3 arriba en el segundo carbono) $\quad$ $CH_3CH_2CHCH_3$ (con CH_3 abajo en el tercer carbono)

$CH_3CH_2CHCH_3$ (con CH_3 arriba en el tercer carbono) $\quad$ $CHCH_2CH_3$ (con CH_3 arriba y CH_3 abajo en el primer carbono)

PROBLEMA 2.5

Escriba fórmulas condensadas y de enlace con líneas para los cinco alcanos isoméricos C_6H_{14}.

SOLUCIÓN MUESTRA Cuando se escriben alcanos isoméricos, es mejor comenzar con el isómero no ramificado.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ o

A continuación, se remueve un carbono de la cadena y se usa como una ramificación de un carbono (metilo) en el átomo de carbono junto al del extremo de la cadena.

$CH_3CHCH_2CH_2CH_3$ (con CH_3 abajo en el segundo carbono) o

Ahora se escriben las fórmulas estructurales para los tres isómeros restantes. Asegurar que cada uno sea un compuesto único y no simplemente una representación diferente de uno escrito con anterioridad.

La respuesta a la segunda pregunta, cómo proporcionar un nombre que sea único para una estructura particular, se presenta en la siguiente sección. Vale la pena señalar que tener la capacidad de nombrar compuestos en una forma *sistemática* es de gran ayuda para decidir si dos fórmulas estructurales representan isómeros distintos o son el mismo compuesto escrito en dos formas diferentes. Al seguir un conjunto de reglas precisas, siempre se obtendrá el mismo nombre sistemático para un compuesto, sin tener en cuenta cómo esté escrito. A la inversa, dos compuestos diferentes siempre tendrán nombres diferentes.

2.11 NOMENCLATURA DE LA IUPAC DE LOS ALCANOS NO RAMIFICADOS

La nomenclatura en la química orgánica es de dos tipos: **común** (o "trivial") y **sistemática**. Algunos nombres comunes existían mucho antes de que la química orgánica se convirtiera en una rama organizada de las ciencias químicas. Metano, etano, propano, *n*-butano, isobutano, *n*-pentano, isopentano y neopentano son nombres comunes. Tan sólo se memoriza el nombre que va con un compuesto de la misma forma en que se relacionan los nombres con los rostros. En tanto haya sólo unos cuantos nombres y unos cuantos compuestos, la tarea es posible. Pero hay millones de compuestos orgánicos ya conocidos, ¡y la lista sigue creciendo! Un sistema basado en nombres comunes no es adecuado para la tarea de comunicar información estructural. A principios de 1892, los químicos elaboraron un conjunto de reglas para nombrar compuestos orgánicos con base en sus estructuras. Se les ha llamado **reglas de la IUPAC**; *IUPAC* son las siglas en inglés de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*). (Vea el ensayo *Una breve historia de la nomenclatura orgánica sistemática*.)

Puede encontrarse una explicación más detallada de la historia de la nomenclatura orgánica en el artículo "The Centennial of Systematic Organic Nomenclature" en el ejemplar de noviembre de 1992 del *Journal of Chemical Education* (pp. 863-865).

Las reglas de la IUPAC asignan nombres a los alcanos no ramificados, como se muestra en la tabla 2.2. Metano, etano, propano y butano se conservan para CH_4, CH_3CH_3, $CH_3CH_2CH_3$ y $CH_3CH_2CH_2CH_3$, respectivamente. A partir de ahí, el número de átomos de carbono en la cadena se especifica por un prefijo griego que precede al sufijo *-ano*, el cual identifica al compuesto como un miembro de la familia de los alcanos. Se notará que el prefijo *n*- no es parte del sistema de la IUPAC. El nombre de la IUPAC para $CH_3CH_2CH_2CH_3$ es butano, no *n*-butano.

PROBLEMA 2.6

Consulte la tabla 2.2 cuando sea necesario para resolver los siguientes problemas:

a) La cera de abeja contiene de 8 a 9% de hentriacontano. Escriba una fórmula estructural condensada para este compuesto.

b) Se ha encontrado que el octacosano está presente en una cierta planta fósil. Escriba una fórmula estructural condensada para éste.

c) ¿Cuál es el nombre de la IUPAC para el alcano descrito en el problema 2.4 como un componente de la feromona de atracción de la cucaracha?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) En la tabla 2.2 se observa que el hentriacontano tiene 31 átomos de carbono. Todos los alcanos de la tabla 2.2 tienen cadenas de carbono no ramificadas. El hentriacontano tiene la fórmula estructural condensada $CH_3(CH_2)_{29}CH_3$.

TABLA 2.2 Nombres de la IUPAC de alcanos no ramificados

Número de átomos de carbono	Nombre	Número de átomos de carbono	Nombre	Número de átomos de carbono	Nombre
1	Metano	11	Undecano	21	Henicosano
2	Etano	12	Dodecano	22	Docosano
3	Propano	13	Tridecano	23	Tricosano
4	Butano	14	Tetradecano	24	Tetracosano
5	Pentano	15	Pentadecano	30	Triacontano
6	Hexano	16	Hexadecano	31	Hentriacontano
7	Heptano	17	Heptadecano	32	Dotriacontano
8	Octano	18	Octadecano	40	Tetracontano
9	Nonano	19	Nonadecano	50	Pentacontano
10	Decano	20	Icosano*	100	Hectano

*Antes de la versión de 1979 de las reglas de la IUPAC, se escribía "eicosano".

Una breve historia de la nomenclatura orgánica sistemática

El primer sistema formal exitoso de nomenclatura química se propuso en Francia en 1787 para reemplazar la babel de nombres comunes que plagaba entonces a la ciencia. Hidrógeno (en lugar de "aire inflamable") y oxígeno (en lugar de "aire vital") son sólo dos de las sustancias cuyos nombres modernos se deben a las propuestas descritas en *Méthode de nomenclature chimique.* Fue entonces que se les dio nombre a compuestos importantes como los ácidos sulfúrico, fosfórico y carbónico y sus sales. Los lineamientos eran más apropiados para los compuestos inorgánicos; no fue sino hasta la década de 1830 que comenzaron a aparecer nombres que reflejaban la composición química en la química orgánica.

En 1889 se organizó un grupo con el imponente nombre de Comisión Internacional para la Reforma de la Nomenclatura Química, y este grupo, a su vez, patrocinó, en 1892, una reunión de 34 prominentes químicos europeos en Suiza. De esa reunión surgió un sistema de nomenclatura orgánica conocido como **reglas de Ginebra**. Los principios sobre los cuales se basan las reglas de Ginebra son los antecedentes del sistema actual.

Una segunda conferencia internacional se llevó a cabo en 1911, pero la intrusión de la Primera Guerra Mundial impidió cualquier revisión de las reglas de Ginebra. La Unión Internacional de Química se estableció en 1930 y emprendió la revisión necesaria que llevó a la publicación, en 1930, de lo que llegó a conocerse como **reglas de Lieja**.

Después de la Segunda Guerra Mundial, la Unión Internacional de Química se convirtió en la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (conocida en la comunidad química como *IUPAC*). Desde 1949, la IUPAC ha emitido informes sobre nomenclatura química en forma regular. Las **reglas de la IUPAC** más recientes para la química orgánica se publicaron en 1993. Las reglas de la IUPAC con frecuencia ofrecen formas diferentes para nombrar un solo compuesto. Por tanto, aunque es verdad que dos compuestos no pueden tener el mismo nombre, es incorrecto creer que hay un nombre único de la IUPAC para un compuesto particular.

Las recomendaciones de 1993 de la IUPAC y sus predecesoras de 1979 usadas en forma más extensa pueden encontrarse en el mismo sitio web:

www.acdlabs.com/iupac/nomenclature

Las reglas de la IUPAC no son el único sistema de nomenclatura actualmente en uso. Chemical Abstracts Service examina las principales revistas científicas del mundo que publican artículos relacionados con la química, de los que hace y publica resúmenes breves. La publicación *Chemical Abstracts* y sus índices son absolutamente esenciales para la práctica de la química. Durante muchos años la nomenclatura de *Chemical Abstracts* era muy parecida a la nomenclatura de la IUPAC, pero la tremenda explosión de conocimiento químico ha requerido que *Chemical Abstracts* modifique su nomenclatura, de modo que sus índices se adapten mejor a la búsqueda computarizada. Esto significa que siempre que sea factible, un compuesto tiene un nombre único en *Chemical Abstracts.* Por desgracia, este nombre de *Chemical Abstracts* puede ser diferente de cualquiera de los varios nombres de la IUPAC. En general, es más fácil hacer la conexión mental entre una estructura química y su nombre de la IUPAC que con su nombre en *Chemical Abstracts.*

El **nombre genérico** de un fármaco no se deriva en forma directa de la nomenclatura sistemática. Además, diferentes compañías farmacéuticas llamarán al mismo fármaco por su propio nombre comercial, el cual es diferente de su nombre genérico. Los nombres genéricos son propuestos por el Consejo de Nombres Adoptados de Estados Unidos (USAN, siglas en inglés de U.S. Adopted Names Council), una organización privada fundada por la Asociación Médica Estadounidense, la Asociación de Farmacéuticos Estadounidenses y la Convención de Farmacopea de Estados Unidos. El nombre USAN es reconocido como el oficial por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, siglas en inglés de Food and Drug Administration).

En el problema 2.5 se pidió escribir fórmulas estructurales para los cinco alcanos isoméricos de fórmula molecular C_6H_{14}. En la siguiente sección se verá cómo las reglas de la IUPAC generan un nombre único para cada isómero.

2.12 APLICACIÓN DE LAS REGLAS DE LA IUPAC: LOS NOMBRES DE LOS ISÓMEROS C_6H_{14}

Se pueden presentar e ilustrar las reglas de la IUPAC más importantes para la nomenclatura de los alcanos al nombrar los cinco isómeros C_6H_{14}. Por definición (vea la tabla 2.2), el isómero C_6H_{14} no ramificado es hexano.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$$

Nombre de la IUPAC: hexano

Las reglas de la IUPAC nombran los alcanos ramificados como *derivados sustituidos* de los alcanos no ramificados enumerados en la tabla 2.2. Considerar el isómero C_6H_{14} representado por la estructura

$$\begin{array}{l} CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 \end{array}$$

Paso 1
Seleccione la *cadena de carbonos continua más larga* y encontrar en la tabla 2.2 el nombre de la IUPAC que corresponda al alcano no ramificado que tenga ese número de carbonos. Éste es el alcano base del que se deriva el nombre dado por la IUPAC.

En este caso, la cadena continua más larga tiene *cinco* átomos de carbono; el compuesto se nombra como un derivado del pentano. La palabra clave aquí es cadena *continua*. No importa si el esqueleto de carbonos se traza en una forma de cadena lineal horizontal o con muchos ángulos y vueltas. Lo importante es el número de carbonos unidos en una secuencia ininterrumpida.

Paso 2
Identifique los grupos sustituyentes unidos a la cadena base.

La cadena base de pentano lleva un grupo metilo (CH_3) como sustituyente.

Paso 3
Numere la cadena continua más larga en la dirección que da el número más bajo al grupo sustituyente en el primer punto de ramificación.

El esquema de numeración

$$\overset{1}{C}H_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{2}{C}}}H\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_3 \quad \text{es equivalente a} \quad CH_3\underset{\displaystyle {}^{1}\,CH_3}{\underset{|}{\overset{2}{C}}}H\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_3$$

Ambos esquemas cuentan con cinco átomos de carbono en su cadena continua más larga y llevan un grupo metilo como sustituyente en el segundo carbono. La secuencia de numeración alternativa que comienza en el otro extremo de la cadena es incorrecta:

$$\overset{5}{C}H_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{\overset{4}{C}}}H\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}H_3 \qquad \text{(grupo metilo unido a C-4)}$$

Paso 4
Escriba el nombre del compuesto. El alcano base es la última parte del nombre y es precedido por los nombres de los grupos sustituyentes y su localización numérica **(localizadores)**. Se usan guiones para separar los localizadores de las palabras.

$$CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3$$

Nombre de la IUPAC: 2-metilpentano

La misma secuencia de cuatro pasos conduce al nombre de la IUPAC para el isómero que tiene el grupo metilo unido al carbono central de la cadena de cinco carbonos.

$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \qquad \textbf{Nombre de la IUPAC: 3-metilpentano}$$

Los dos isómeros C_6H_{14} restantes tienen dos grupos metilo como sustituyentes en una cadena de cuatro carbonos. Por tanto, la cadena base es butano. Cuando el mismo sustituyente

aparece más de una vez, se usan los prefijos multiplicadores *di*-, *tri*-, *tetra*-, etc. Se usa un localizador para cada sustituyente, y los localizadores se separan entre sí por comas y de las palabras por guiones.

$$CH_3C(CH_3)_2CH_2CH_3$$

Nombre de la IUPAC: 2,2-dimetilbutano

$$CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$$

Nombre de la IUPAC: 2,3-dimetilbutano

PROBLEMA 2.7

Fitano es el nombre común de un alcano de origen natural, producido por el alga *Spirogyra* y es un constituyente del petróleo. El nombre de la IUPAC para el fitano es 2,6,10,14-tetrametilhexadecano. Escriba una fórmula estructural para el fitano.

PROBLEMA 2.8

Derive los nombres de la IUPAC para

a) Los isómeros de C_4H_{10}

b) Los isómeros de C_5H_{12}

c) $(CH_3)_3CCH_2CH(CH_3)_2$

d) $(CH_3)_3CC(CH_3)_3$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Hay dos isómeros C_4H_{10}. Butano (vea la tabla 2.2) es el nombre de la IUPAC para el isómero que tiene una cadena de carbonos no ramificada. El otro isómero tiene tres carbonos en su cadena continua más larga con un metilo como ramificación en el carbono central; el nombre dado por la IUPAC es 2-metilpropano.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3$$

Nombre de la IUPAC: butano

$$CH_3CH(CH_3)CH_3$$

Nombre de la IUPAC: 2-metilpropano

Hasta ahora, los únicos alcanos ramificados que se han nombrado tienen grupos metilo unidos a la cadena principal. ¿Qué pasa con grupos distintos a CH_3? ¿Cómo se nombran estos grupos y cómo se nombra a los alcanos que los contienen?

2.13 GRUPOS ALQUILO

Un grupo alquilo carece de uno de los hidrógenos de un alcano. Un grupo metilo (—CH_3) es un grupo alquilo derivado del metano (CH_4). Los grupos alquilo no ramificados en los que el punto de unión está en un extremo de la cadena, en la nomenclatura de la IUPAC, se nombran reemplazando la terminación -*ano* de la tabla 2.2 por -*ilo*.

CH_3CH_2—	$CH_3(CH_2)_5CH_2$—	$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$—
Grupo **etilo**	Grupo **heptilo**	Grupo **octadecilo**

La línea al final de la cadena representa un punto potencial de unión para algún otro átomo o grupo.

Los átomos de carbono se clasifican de acuerdo con su grado de sustitución con otros carbonos. Un carbono **primario** está unido en forma *directa* a un carbono. Del mismo modo, un carbono **secundario** está unido en forma directa a dos carbonos, un carbono **terciario** a tres y

un carbono **cuaternario** a cuatro. Los grupos alquilo se designan como primarios, secundarios o terciarios de acuerdo con el grado de sustitución del carbono en el punto potencial de unión.

Carbono primario — Grupo alquilo primario: C—C(H)(H)—

Carbono secundario — Grupo alquilo secundario: C—C(C)(H)—

Carbono terciario — Grupo alquilo terciario: C—C(C)(C)—

El etilo (CH_3CH_2—), el heptilo [$CH_3(CH_2)_5CH_2$—] y el octadecilo [$CH_3(CH_2)_{16}CH_2$—] son ejemplos de grupos alquilo primarios.

Los grupos alquilo ramificados se nombran buscando la cadena continua más larga que comienza en el punto de unión, lo que da el nombre base. Por tanto, los nombres sistemáticos de los dos grupos alquilo C_3H_7 son propilo y 1-metiletilo. Ambos son más conocidos por sus nombres comunes, *n*-propilo e isopropilo, respectivamente.

$CH_3CH_2CH_2$—

Grupo **propilo**
(nombre común: *n*-propilo)

$CH_3CH(CH_3)$— (numeración: 2, 1) o $(CH_3)_2CH$—

Grupo **1-metiletilo**
(nombre común: isopropilo)

Un grupo isopropilo es un grupo alquilo *secundario*. Su punto de unión es un átomo de carbono secundario, que está enlazado en forma directa con otros dos carbonos.

Los grupos alquilo C_4H_9 pueden derivarse ya sea del esqueleto de carbono no ramificado del butano o del esqueleto de carbono ramificado del isobutano. Aquellos derivados del butano son el grupo butilo (*n*-butilo) y el grupo 1-metilpropilo (*sec*-butilo).

$CH_3CH_2CH_2CH_2$—

Grupo **butilo**
(nombre común: *n*-butilo)

$CH_3CH_2CH(CH_3)$— (numeración: 3, 2, 1)

Grupo **1-metilpropilo**
(nombre común: *sec*-butilo)

Aquellos derivados del isobutano son el grupo 2-metilpropilo (isobutilo) y el grupo 1,1-dimetiletilo (*ter*-butilo). El isobutilo es un grupo alquilo primario, debido a que su punto de unión potencial es un carbono primario. El *ter*-butilo es un grupo alquilo terciario, ya que su punto de unión potencial es un carbono terciario.

$CH_3CH(CH_3)CH_2$— (numeración: 3, 2, 1) o $(CH_3)_2CHCH_2$—

Grupo **2-metilpropilo**
(nombre común: isobutilo)

$CH_3C(CH_3)(CH_3)$— (numeración: 2, 1) o $(CH_3)_3C$—

Grupo **1,1-dimetiletilo**
(nombre común: *ter*-butilo)

PROBLEMA 2.9

Proporcione las estructuras y los nombres de la IUPAC para todos los grupos alquilo C_5H_{11}, e identifíquelos como grupos alquilo primarios, secundarios o terciarios, según les corresponda.

SOLUCIÓN MUESTRA Considere el grupo alquilo que tiene el mismo esqueleto de carbono que $(CH_3)_4C$. Todos los hidrógenos son equivalentes; reemplazar uno de ellos por un punto de unión potencial es lo mismo que reemplazar a cualquiera de los otros.

$$\begin{array}{c} \quad CH_3 \\ \quad\ {}^{3}\ \ {}^{2}| \\ H_3C{-}C{-}CH_2{-} \\ \quad\ |\ \ \ {}^{1} \\ \quad CH_3 \end{array} \quad \text{o} \quad (CH_3)_3CCH_2{-}$$

La numeración siempre comienza en el punto de unión y continúa a lo largo de la cadena continua más larga. En este caso la cadena tiene tres carbonos y hay dos grupos metilo en C-2. El nombre de la IUPAC de este grupo alquilo es *2,2-dimetilpropilo.* (El nombre común para este grupo es *neopentilo.*) Es un grupo alquilo *primario* porque el carbono del punto de unión potencial (C-1) está enlazado en forma directa a un carbono.

Además de los grupos metilo y etilo, los grupos *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo y neopentilo aparecerán con frecuencia a lo largo de este texto. Aunque éstos son nombres comunes, se han integrado al sistema de la IUPAC y se han aceptado en la nomenclatura sistemática. Se debe ser capaz de reconocer estos grupos al verlos y escribir sus estructuras cuando sea necesario.

Los nombres y estructuras de los grupos alquilo que se encuentran con más frecuencia se proporcionan en la tercera de forros.

2.14 NOMBRES DE LA IUPAC DE LOS ALCANOS ALTAMENTE RAMIFICADOS

Al combinar los principios básicos de la notación de la IUPAC con los nombres de los diversos grupos alquilo se pueden desarrollar nombres sistemáticos para alcanos altamente ramificados. Se comenzará con el siguiente alcano, se nombrará y luego se incrementará su complejidad agregando en forma sucesiva grupos metilo en diversas posiciones.

$$\begin{array}{c} CH_2CH_3 \\ | \\ \underset{1}{CH_3}\underset{2}{CH_2}\underset{3}{CH_2}\underset{4}{C}H\underset{5}{CH_2}\underset{6}{CH_2}\underset{7}{CH_2}\underset{8}{CH_3} \end{array}$$

Cuando se numera la fórmula estructural, la cadena continua más larga contiene ocho carbonos y, por tanto, el compuesto se nombra como un derivado del octano. La numeración comienza en el extremo más cercano a la ramificación, por lo que el sustituyente etilo se localiza en C-4 y el nombre del alcano es *4-etiloctano*.

¿Qué sucede con el nombre de la IUPAC cuando un grupo metilo reemplaza a uno de los hidrógenos en C-3?

$$\begin{array}{c} CH_2CH_3 \\ | \\ \overset{1}{CH_3}\overset{2}{CH_2}\overset{3}{C}H\underset{4}{C}H\underset{5}{CH_2}\underset{6}{CH_2}\underset{7}{CH_2}\underset{8}{CH_3} \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

El compuesto se vuelve un derivado del octano que contiene un grupo metilo en C-3 y un grupo etilo en C-4. *Cuando dos o más sustituyentes diferentes están presentes, se presentan en orden alfabético al escribir el nombre*. El nombre de la IUPAC para este compuesto es *4-etil-3-metiloctano*.

Los prefijos multiplicadores como *di-*, *tri-* y *tetra-* (vea la sección 2.12) se usan conforme sea necesario, pero se ignoran cuando se ordenan en forma alfabética. Al agregar un segundo grupo metilo a la estructura, en C-5, por ejemplo, lo convierte en *4-etil-3,5-dimetiloctano*.

$$\begin{array}{c} CH_2CH_3 \\ | \\ \overset{1}{CH_3}\overset{2}{CH_2}\overset{3}{C}H\underset{4}{C}H\underset{5}{C}H\underset{6}{CH_2}\underset{7}{CH_2}\underset{8}{CH_3} \\ |\qquad | \\ CH_3\quad CH_3 \end{array}$$

Los prefijos en cursivas como *sec*- y *ter*- se ignoran cuando se ordenan en forma alfabética, excepto cuando se comparan entre sí. El *ter*-butilo precede al isobutilo, y el *sec*-butilo precede al *ter*-butilo.

PROBLEMA 2.10

Proporcione un nombre de la IUPAC aceptable para cada uno de los siguientes alcanos:

a)

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad CH_2CH_3 \\ CH_3CH_2\underset{|}{C}H\overset{|}{C}H\underset{|}{C}HCH_2\underset{|}{C}HCH_3 \\ \qquad\quad CH_3\quad CH_3\quad CH_3 \end{array}$$

b) $(CH_3CH_2)_2CHCH_2CH(CH_3)_2$

c)

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad CH_3 \\ CH_3CH_2\underset{|}{C}HCH_2\overset{|}{C}HCH_2\underset{|}{C}HCH(CH_3)_2 \\ \qquad\quad CH_2CH_3 \qquad CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}$$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Este problema amplía la exposición anterior al agregar un tercer grupo metilo al 4-etil-3,5-dimetiloctano, el compuesto que se acaba de describir. Por consiguiente, es un *etiltrimetiloctano.* Sin embargo, se debe observar que es necesario cambiar la numeración de la secuencia para cumplir con la regla de numerar desde el extremo de la cadena más cercano a la primera ramificación. Cuando se numera en forma apropiada, este compuesto tiene un grupo metilo en C-2 como el primer sustituyente.

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad CH_2CH_3 \\ \overset{8}{C}H_3\overset{7}{C}H_2\overset{6}{C}H\overset{5}{C}H\overset{4}{C}H\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H\overset{1}{C}H_3 \\ \qquad\quad CH_3\quad CH_3\quad CH_3 \end{array}$$

5-Etil-2,4,6-trimetiloctano

Una característica adicional de la nomenclatura de la IUPAC que se refiere a la dirección de la numeración es la regla del "primer punto de diferencia". Considere las dos direcciones en las que puede ser numerado el siguiente alcano:

2,2,6,6,7-Pentametiloctano (correcto)

2,3,3,7,7-Pentametiloctano (¡incorrecto!)

Cuando se decide la dirección apropiada, se encuentra un punto de diferencia cuando el orden tiene un localizador inferior que otro. Por tanto, aunque 2 es el primer localizador en ambos esquemas de numeración, el vínculo se rompe en el segundo localizador, y la regla favorece a 2,2,6,6,7, la cual tiene 2 como su segundo localizador, mientras 3 es el segundo localizador en 2,3,3,7,7. Observe que los localizadores *no* se analizan juntos, sino que se examinan uno por uno.

Por último, cuando se generan localizadores iguales en dos direcciones de numeración diferentes, se escoge la dirección que da el número menor al sustituyente que aparece primero en el nombre. (Se recordará que los sustituyentes se presentan en orden alfabético.)

El sistema de nomenclatura de la IUPAC es lógico de manera inherente e incorpora elementos de sentido común en sus reglas, a pesar de que se pueden generar algunos nombres largos, de apariencia extraña y difíciles de pronunciar. Sin embargo, una vez que se conoce el código (reglas gramaticales), se vuelve una cuestión simple convertir esos nombres largos en fórmulas estructurales únicas.

En las páginas 98-99 aparecen tablas con resúmenes de las reglas de la IUPAC para la nomenclatura de los alcanos y los grupos alquilo.

2.15 NOMENCLATURA DE LOS CICLOALCANOS

Los **cicloalcanos** son alcanos que contienen un anillo de tres o más carbonos. Con frecuencia se encuentran en la química orgánica y se caracterizan por la fórmula molecular C_nH_{2n}. Algunos ejemplos incluyen:

Los cicloalcanos son una clase de hidrocarburos *alicíclicos* (*ali*fáticos y *cíclicos*).

H_2C—CH_2, CH_2 por lo general se representa como ▽

Ciclopropano

H_2C, CH_2, H_2C, CH_2, $\overset{H_2}{C}$, $\underset{H_2}{C}$ por lo general se representa como ⬡

Ciclohexano

Como puede verse, los cicloalcanos son nombrados, bajo el sistema de la IUPAC, agregando el prefijo *ciclo-* al nombre del alcano no ramificado que tiene el mismo número de carbonos que el anillo. Los grupos sustituyentes se identifican en la forma usual. Sus posiciones se especifican al numerar los átomos de carbono del anillo en la dirección en la que se obtenga el número más bajo para los sustituyentes en el primer punto de diferencia.

CH_2CH_3

Etilciclopentano

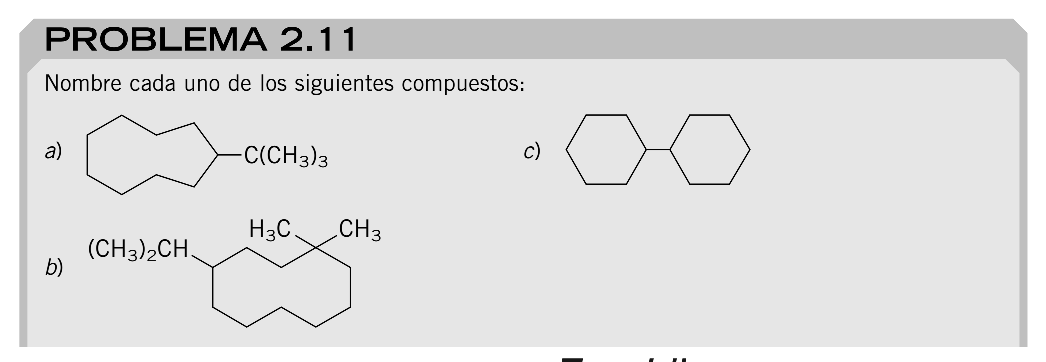
H_3C CH_3 (1), 2, 3 CH_2CH_3, 4, 5, 6

3-Etil-1,1-dimetilciclohexano
(no 1-etil-3,3-dimetilciclohexano, debido a que la regla del primer punto de diferencia requiere el patrón de sustitución 1,1,3 en lugar de 1,3,3)

Cuando el anillo contiene menos átomos de carbono que un grupo alquilo unido a él, el compuesto se nombra como un alcano, y el anillo se trata como un sustituyente *cicloalquilo*:

$CH_3CH_2CHCH_2CH_3$

3-Ciclobutilpentano



SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La molécula tiene un grupo *ter*-butilo unido a un cicloalcano de nueve miembros. Es *ter*-butilciclononano. De manera alternativa, el grupo *ter*-butilo podría nombrarse en forma sistemática como un grupo 1,1-dimetiletilo, y entonces el compuesto se nombraría (1,1-dimetiletil)ciclononano. (Se usan paréntesis cuando es necesario evitar ambigüedad. En este caso el paréntesis alerta al lector de que los localizadores 1,1 se refieren a sustituyentes en el grupo alquilo y no a posiciones en el anillo.)

2.16 FUENTES DE ALCANOS Y CICLOALCANOS

La palabra *petróleo* se deriva de las palabras latinas *petra,* "roca", y *oleum,* "aceite".

Como se señaló antes, el componente principal del gas natural es el metano, aunque también contiene etano y propano, junto con cantidades más pequeñas de otros alcanos de bajo peso molecular. El gas natural con frecuencia se encuentra asociado con depósitos de petróleo. El petróleo es una mezcla líquida que contiene cientos de sustancias, incluyendo aproximadamente 150 hidrocarburos, más o menos la mitad de los cuales son alcanos o cicloalcanos. La destilación del petróleo crudo produce diversas fracciones, las cuales por costumbre tienen los nombres que se muestran en la figura 2.12. Las fracciones con alto punto de ebullición, como el queroseno y el gasóleo, tienen un amplio uso como combustibles para motores diesel y hornos, y el residuo no volátil puede procesarse para producir aceite lubricante, grasas, vaselina, parafina y asfalto.

Aunque ambas se vinculan en forma estrecha en nuestras mentes y por nuestra propia experiencia, la industria petrolera precede a la industria automotriz por medio siglo. El primer pozo petrolero, perforado en Titusville, Pensilvania, por Edwin Drake en 1859, proporcionó "aceite de roca", como fue llamado entonces, a gran escala. Esto fue seguido con rapidez por el desarrollo de un proceso para "refinarlo" a fin de producir queroseno. Como combustible para las lámparas de aceite, el queroseno se quemaba con una flama brillante y limpia, y pronto reemplazó al aceite de ballena, más caro entonces. Se descubrieron otros campos petroleros y se encontraron usos para otros productos del petróleo: para iluminar las calles de las ciudades con lámparas de gas, calentar los hogares con petróleo y propulsar locomotoras. Hubo refinerías de petróleo mucho antes de que hubiera automóviles. Para la época en que el primer Modelo T saliera de la fábrica de Henry Ford, en 1908, la Standard Oil de John D. Rockefeller ya lo había convertido en una de las seis personas más ricas del mundo.

Sin embargo, la refinación moderna del petróleo implica más que una destilación, e incluye dos operaciones adicionales importantes:

1. **Craqueo.** Los hidrocarburos de menor peso molecular, más volátiles, son útiles como combustibles automotrices y como fuente de petroquímicos. El craqueo aumenta la proporción de estos hidrocarburos, a expensas de los de peso molecular más alto, mediante procesos que implican la ruptura de los enlaces carbono-carbono, inducida por calentamiento *(craqueo térmico)* o con la ayuda de ciertos catalizadores *(craqueo catalítico).*
2. **Reformación.** Las propiedades físicas de las fracciones del petróleo crudo, conocidas como *gasolina ligera* y *nafta* (figura 2.12), son apropiadas para usarlas como combustible para motores, pero sus características de ignición en motores de automóviles de alta compresión son deficientes y dan lugar a la preignición o "golpeteo". La reformación

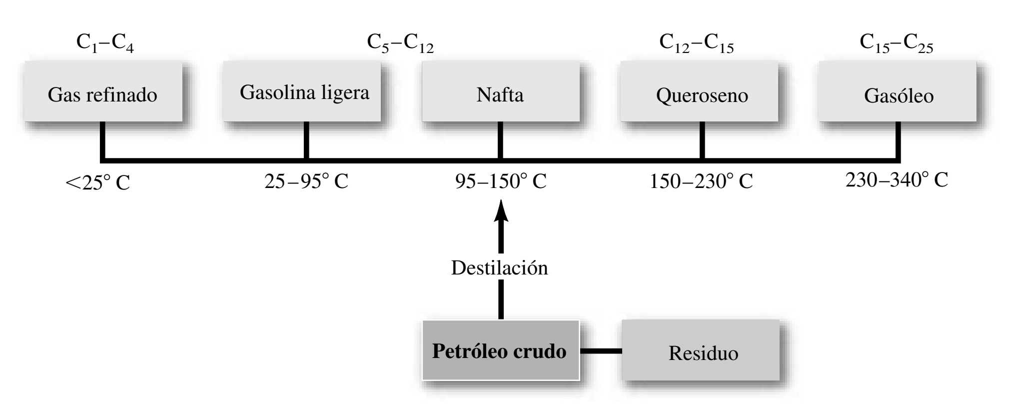


FIGURA 2.12 La destilación del petróleo crudo produce una serie de fracciones volátiles que tienen los nombres que se indican, junto con un residuo no volátil. El número de átomos de carbono que caracteriza a los hidrocarburos de cada fracción es aproximado.

convierte los hidrocarburos del petróleo en hidrocarburos aromáticos y alcanos altamente ramificados, los cuales muestran menos tendencia al golpeteo que los alcanos y cicloalcanos no ramificados.

La tendencia de una gasolina a causar "golpeteo" en un motor se determina por su número de octano (octanaje). Cuanto menor es el número de octano, aumenta la tendencia. Los dos estándares son el heptano (al que se le asigna un valor de 0) y el "isooctano" (2,2,4-trimetilpentano, al cual se le asigna un valor de 100). El número de octano de una gasolina es igual al porcentaje de isooctano en una mezcla de isooctano y heptano que tiene la misma tendencia a causar golpeteo que esa muestra de gasolina.

Las hojas y los frutos de muchas plantas tienen un recubrimiento ceroso hecho de alcanos que evitan la pérdida de agua. Además de estar presente en la cera de abeja (vea el problema 2.6), el hentriacontano, $CH_3(CH_2)_{29}CH_3$, es un componente de la cera de las hojas de tabaco.

El ciclopentano y el ciclohexano están presentes en el petróleo, pero, como regla, los cicloalcanos no sustituidos se encuentran pocas veces en fuentes naturales. Sin embargo, los compuestos que contienen anillos de varios tipos son bastante abundantes.

Limoneno (presente en los limones y las naranjas)

Muscona (responsable del olor del almizcle; usado en perfumería)

Ácido crisantémico (obtenido de las flores del crisantemo)

2.17 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALCANOS Y LOS CICLOALCANOS

Punto de ebullición. Como se ha visto antes en este capítulo, el metano, el etano, el propano y el butano son gases a temperatura ambiente. Los alcanos no ramificados del pentano (C_5H_{12}) al heptadecano ($C_{17}H_{36}$) son líquidos, mientras los homólogos superiores son sólidos. Como se muestra en la figura 2.13, los puntos de ebullición de los alcanos no ramificados aumentan con el número de átomos de carbono. La figura 2.13 también muestra que los puntos de ebullición para los alcanos 2-metilramificados son inferiores a los del isómero no ramificado. Al analizar a nivel molecular las razones para el aumento en el punto de ebullición con el número de carbonos y la diferencia en el punto de ebullición entre los alcanos ramificados y los no ramificados, puede continuarse con la relación entre la estructura y las propiedades.

En el apéndice 1 se muestran las propiedades físicas seleccionadas para alcanos representativos, al igual que para miembros de otras familias de compuestos orgánicos.

Una sustancia existe en forma líquida en lugar de gaseosa debido a que las fuerzas de atracción entre moléculas (**fuerzas de atracción intermoleculares**) son mayores en la fase lí-

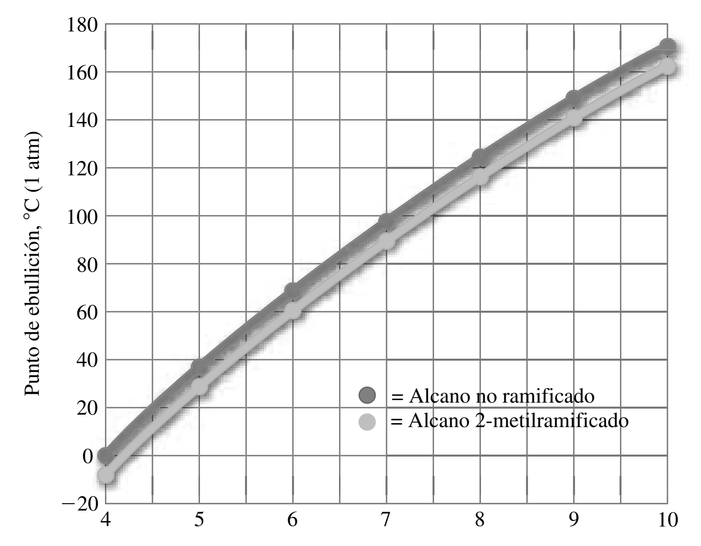


FIGURA 2.13 Puntos de ebullición de alcanos no ramificados y sus isómeros 2-metilramificados. (En este texto las temperaturas se expresan en grados Celsius, °C. La unidad del SI de temperatura es el kelvin, K. Para convertir grados Celsius a kelvin sumar 273.15.)

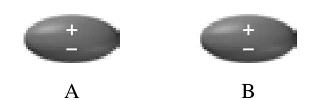
quida que en la fase gaseosa. Las fuerzas de atracción entre especies neutras (átomos o moléculas, pero no iones) se conocen como **fuerzas de van der Waals** y pueden ser de tres tipos:

1. dipolo-dipolo (incluyen el puente de hidrógeno)
2. dipolo-dipolo inducido
3. dipolo inducido-dipolo inducido

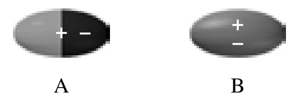
Las fuerzas de atracción dipolo inducido-dipolo inducido con frecuencia se llaman *fuerzas de London* o *fuerzas de dispersión.*

Estas fuerzas son de naturaleza eléctrica y, a fin de vaporizar una sustancia, debe suministrarse suficiente energía para vencerlas. La mayoría de los alcanos no tienen un momento dipolar mensurable y, por consiguiente, las únicas fuerzas de van der Waals que se consideran son las **fuerzas de atracción dipolo inducido-dipolo inducido**.

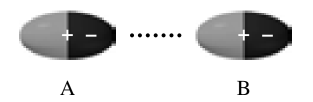
Podría parecer que dos moléculas cercanas A y B de la misma sustancia no polar no se afectarían entre sí.



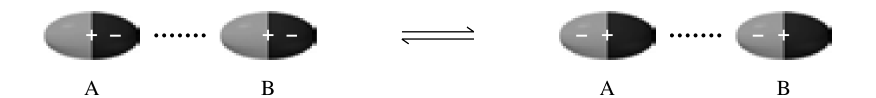
Sin embargo, el campo eléctrico de una molécula no es estático, sino que fluctúa con rapidez. Aunque, en promedio, los centros de carga positiva y negativa de un alcano casi coinciden, en cualquier instante pueden no hacerlo, y puede considerarse que la molécula A tiene un momento dipolar temporal.



La molécula B vecina "siente" el campo eléctrico dipolar de A y experimenta un ajuste espontáneo en la posición de sus electrones, dándole un momento dipolar temporal que es complementario al de A.

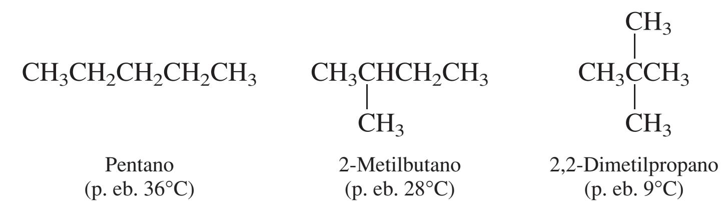


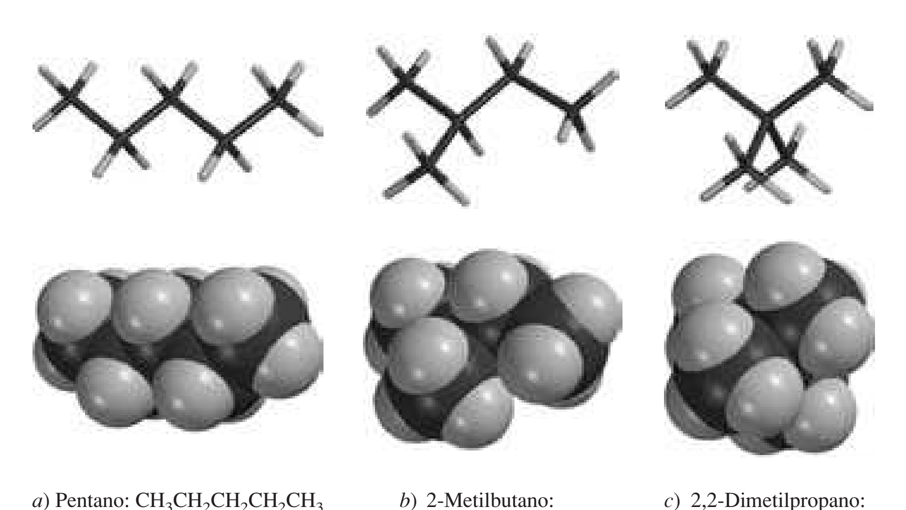
Los campos eléctricos de A y B fluctúan, pero siempre en una forma que resulta en una atracción débil entre ellos.



Puede extenderse la acumulación de atracciones dipolo inducido-dipolo inducido para que fuerzas de atracción intermoleculares sean considerables. Un alcano con un peso molecular alto tiene más átomos y electrones y, por consiguiente, más oportunidades para atracciones intermoleculares y un punto de ebullición más alto, que uno con un peso molecular inferior.

Como se señaló antes en esta sección, los alcanos ramificados tienen puntos de ebullición inferiores a los de sus isómeros no ramificados. Los isómeros tienen, por supuesto, el mismo número de átomos y electrones, pero una molécula de un alcano ramificado tiene un área de superficie más pequeña que uno no ramificado. La forma lineal de un alcano no ramificado permite más puntos de contacto para asociaciones intermoleculares. Compare los puntos de ebullición del pentano y sus isómeros:





a) Pentano: $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ *b*) 2-Metilbutano: $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ *c*) 2,2-Dimetilpropano: $(CH_3)_4C$

FIGURA 2.14 Modelos de tubo (*arriba*) y espaciales (*abajo*) de *a*) pentano, *b*) 2-metilbutano, y *c*) 2,2-dimetilpropano. El isómero más ramificado, 2,2-dimetilpropano, tiene la forma tridimensional más compacta y más esférica.

Las formas de estos isómeros son evidentes con los modelos espaciales mostrados en la figura 2.14. El pentano tiene la estructura más extendida y el área de superficie más larga disponible para "unirse" a otras moléculas por medio de fuerzas de atracción dipolo inducido-dipolo inducido; tiene el punto de ebullición más alto. El 2,2-dimetilpropano tiene la estructura más compacta, más esférica, establece menos atracciones dipolo inducido-dipolo inducido y tiene el punto de ebullición más bajo.

Las atracciones dipolo inducido-dipolo inducido son fuerzas muy débiles en forma individual, pero una sustancia orgánica típica puede participar en tantas de ellas que en forma colectiva son las más importantes de todos los contribuyentes en la atracción intermolecular en el estado líquido. Son las únicas fuerzas de atracción posibles entre moléculas no polares como los alcanos.

PROBLEMA 2.12

Relacione los puntos de ebullición con los alcanos apropiados.
Alcanos: octano, 2-metilheptano, 2,2,3,3-tetrametilbutano, nonano
Puntos de ebullición (°C, 1 atm): 106, 116, 126, 151

Punto de fusión. Los alcanos sólidos son materiales suaves, que por lo general tienen bajos puntos de fusión. Las fuerzas responsables de mantener el sólido unido son las mismas interacciones dipolo inducido-dipolo inducido que operan entre moléculas en el líquido, pero el grado de organización es mayor en la fase sólida. Al medir las distancias entre los átomos de una molécula y su vecina en el sólido, es posible especificar una distancia de mayor cercanía, característica de un átomo llamada **radio de van der Waals**. En modelos moleculares espaciales, como los del pentano, 2-metilbutano y 2,2-dimetilpropano mostrados en la figura 2.14, el radio de cada esfera corresponde al radio de van der Waals del átomo que representa. El radio de van der Waals para el hidrógeno es 120 pm. Cuando dos moléculas de alcano se acercan, de modo que un hidrógeno de una molécula está a una distancia de 240 pm de un hidrógeno de otra, el balance entre las atracciones electrón-núcleo contra las repulsiones electrón-electrón y núcleo-núcleo es más favorable. Una aproximación mayor no es posible por el aumento intenso en las fuerzas de repulsión.

Solubilidad en agua. Una propiedad física familiar de los alcanos está contenida en el refrán "el aceite y el agua no se mezclan". Los alcanos, de hecho todos los hidrocarburos, son insolubles en agua. Para que un hidrocarburo se disuelva en agua, la estructura de los puentes de hidrógeno con las moléculas de agua debería ser más ordenada en la región alrededor de cada molécula del hidrocarburo disuelto. Este aumento en el orden, el cual corresponde a una dis-

minución en la entropía, muestra un proceso que sólo puede ser favorable si es razonablemente exotérmico. Éste no es el caso aquí. Al ser insolubles, y con densidades en un intervalo de 0.6 a 0.8 g/mL, los alcanos flotan en la superficie del agua. La exclusión de moléculas no polares del agua, como los alcanos, se llama **efecto hidrofóbico**. Más adelante se encontrará nuevamente en varios puntos del texto.

2.18 PROPIEDADES QUÍMICAS: COMBUSTIÓN DE LOS ALCANOS

Los alcanos son tan poco reactivos que George A. Olah, de la Universidad del Sur de California, obtuvo el premio Nobel de Química de 1994, en parte, por desarrollar sustancias nuevas que reaccionan con los alcanos.

Un nombre más antiguo para los alcanos es **hidrocarburos parafínicos**. *Parafina* se deriva de las palabras latinas *parum affinis* ("con poca afinidad") y explica el bajo nivel de reactividad de los alcanos.

La tabla 1.8 muestra que los hidrocarburos son ácidos muy débiles. Entre las clases de hidrocarburos, el acetileno es un ácido más fuerte que el metano, el etano, el etileno o el benceno, pero aun así su K_a es 10^{10} más pequeña que la del agua.

	$HC{\equiv}CH$	Benceno (C_6H_6)	$H_2C{=}CH_2$	CH_4	CH_3CH_3
pK_a:	26	43	45	60	62

Aunque en esencia los alcanos son inertes en las reacciones ácido-base, participan en reacciones de oxidación-reducción como el compuesto que se oxida. Quemarse en el aire (**combustión**) es el ejemplo mejor conocido y el más importante. La combustión de los hidrocarburos es exotérmica y forma los productos dióxido de carbono y agua.

$$\underset{\text{Metano}}{CH_4} + \underset{\text{Oxígeno}}{2O_2} \longrightarrow \underset{\text{Dióxido de carbono}}{CO_2} + \underset{\text{Agua}}{2H_2O} \qquad \Delta H° = -890 \text{ kJ } (-212.8 \text{ kcal})$$

$$\underset{\text{2-Metilbutano}}{(CH_3)_2CHCH_2CH_3} + \underset{\text{Oxígeno}}{8O_2} \longrightarrow \underset{\text{Dióxido de carbono}}{5CO_2} + \underset{\text{Agua}}{6H_2O} \qquad \Delta H° = -3\,529 \text{ kJ } (-843.4 \text{ kcal})$$

PROBLEMA 2.13

Escriba una ecuación química balanceada para la combustión del ciclohexano.

El calor liberado en la combustión de una sustancia es su **calor de combustión**. El calor de combustión es igual a —$\Delta H°$ para la reacción escrita en la dirección mostrada. Por convenio

$$\Delta H° = H°_{\text{productos}} - H°_{\text{reactivos}}$$

donde $H°$ es el contenido de calor, o **entalpía**, de un compuesto en su estado estándar; es decir, el gas, líquido puro o sólido cristalino a una presión de 1 atm. En un proceso exotérmico la entalpía de los productos es menor que la de los materiales iniciales, y $\Delta H°$ es un número negativo.

La tabla 2.3 muestra los calores de combustión de varios alcanos. Los alcanos no ramificados tienen calores de combustión ligeramente superiores que sus isómeros 2-metilramificados, pero el factor más importante es el número de carbonos. Los alcanos no ramificados y los alcanos 2-metilramificados constituyen dos *series homólogas* separadas (vea la sección 2.9) en las que hay un aumento regular de alrededor de 653 kJ/mol (156 kcal/mol) en el calor de combustión para cada grupo CH_2 adicional.

TABLA 2.3 Calores de combustión ($-\Delta H°$) de alcanos representativos

Compuesto	Fórmula	$-\Delta H°$ kJ/mol	$-\Delta H°$ kcal/mol
Alcanos no ramificados			
Hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	4 163	995.0
Heptano	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	4 817	1 151.3
Octano	$CH_3(CH_2)_6CH_3$		1 307.5
Nonano	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	5 471	1 463.9
Decano	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	6 125	1 620.1
Undecano	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	6 778	1 776.1
Dodecano	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	7 431	1 932.7
Hexadecano	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$	8 086	2 557.6
		10 701	
Alcanos 2-metilramificados			
2-Metilpentano	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_3$		993.6
2-Metilhexano	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3CH_3$	4 157	1 150.0
2-Metilheptano	$(CH_3)_2CH(CH_2)_4CH_3$	4 812	1 306.3

PROBLEMA 2.14

Use los datos de la tabla 2.3 para estimar el calor de combustión de

a) 2-Metilnonano (en kcal/mol) *b*) Icosano (en kJ/mol)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La última entrada para el grupo 2-metilalcanos en la tabla es 2-metilheptano. Su calor de combustión es 1 306 kcal/mol. Debido a que el 2-metilnonano tiene dos grupos metileno más que el 2-metilheptano, su calor de combustión es 2 × 156 kcal/mol más alto.

Calor de combustión del 2-metilnonano = 1 306 + 2(156) = 1 618 kcal/mol

Los calores de combustión pueden usarse para medir la estabilidad relativa de los hidrocarburos isoméricos. No sólo indican cuál isómero es más estable que otro, sino por cuánto. Considere un grupo de alcanos C_8H_{18}:

$CH_3(CH_2)_6CH_3$ — Octano

$(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ — 2-Metilheptano

$(CH_3)_3CCH_2CH_2CH_2CH_3$ — 2,2-Dimetilhexano

$(CH_3)_3CC(CH_3)_3$ — 2,2,3,3-Tetrametilbutano

La figura 2.15 compara los calores de combustión de estos isómeros C_8H_{18} en un *diagrama de energía potencial*. La **energía potencial** es comparable con la entalpía; es la energía que una molécula tiene independientemente de su energía cinética. Una molécula con más energía potencial es menos estable que un isómero con menos energía potencial. Todos estos isómeros C_8H_{18} experimentan combustión hasta el mismo estado final de acuerdo con la ecuación:

$$C_8H_{18} + \frac{25}{2}O_2 \longrightarrow 8CO_2 + 9H_2O$$

por consiguiente, las diferencias en sus calores de combustión se traducen en forma directa en diferencias en sus energías potenciales. *Cuando se comparan isómeros, el que tiene la menor energía potencial (en este caso, el menor calor de combustión) es el más estable*. Entre los alcanos C_8H_{18}, el isómero más ramificado, 2,2,3,3-tetrametilbutano, es el más estable, y el isómero no ramificado, el octano, es el menos estable. Por lo general, para los alcanos un isómero más ramificado es más estable que uno menos ramificado.

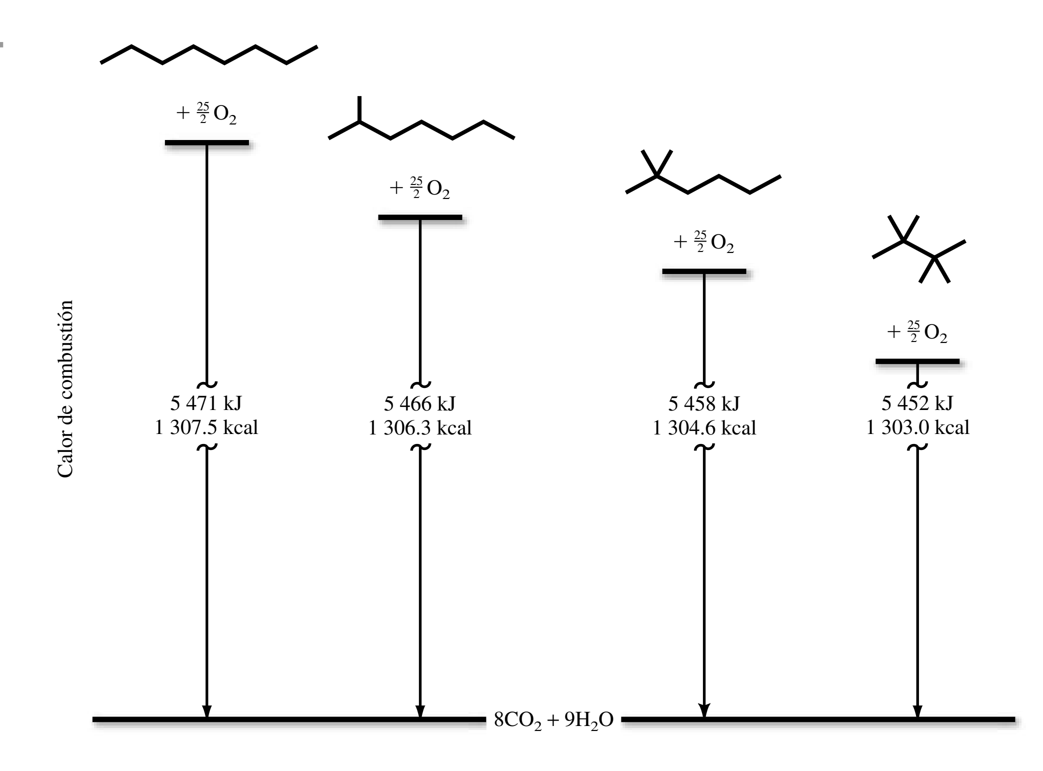


FIGURA 2.15 Diagrama de energía comparando los calores de combustión de los alcanos isoméricos C_8H_{18}.

Las pequeñas diferencias en la estabilidad entre alcanos ramificados y no ramificados resultan de la interacción entre las fuerzas de atracción y de repulsión *dentro* de una molécula (**fuerzas intramoleculares**). Estas fuerzas son repulsiones núcleo-núcleo, repulsiones electrón-electrón y atracciones núcleo-electrón, el mismo conjunto de fuerzas fundamentales que se encontraron cuando se habló sobre enlaces químicos (sección 2.2) y fuerzas de van der Waals entre moléculas (sección 2.17). Cuando se calcula la energía asociada con estas interacciones para todos los núcleos y los electrones dentro de una molécula, se encuentra que las fuerzas de atracción aumentan más que las fuerzas de repulsión conforme la estructura se vuelve más compacta. Sin embargo, a veces, dos átomos en una molécula se mantienen demasiado cercanos. Se estudiarán las consecuencias de esto en el capítulo 3.

PROBLEMA 2.15

Sin consultar la tabla 2.3, ordene los siguientes compuestos en orden de calor de combustión decreciente: pentano, isopentano, neopentano, hexano.

2.19 OXIDACIÓN-REDUCCIÓN EN LA QUÍMICA ORGÁNICA

Como se acaba de ver, la reacción de los alcanos con el oxígeno para formar dióxido de carbono y agua se llama *combustión*. Una clasificación más fundamental de tipos de reacción la coloca en la categoría **oxidación-reducción**. Para entender por qué, se revisarán algunos principios de oxidación-reducción, comenzando con el **número de oxidación** (también conocido como **estado de oxidación**).

Hay una variedad de métodos para calcular los números de oxidación. En compuestos que contienen un solo carbono, como el metano (CH_4) y el dióxido de carbono (CO_2), el número de oxidación del carbono puede calcularse a partir de la fórmula molecular. Ambas moléculas son neutras y, por tanto, la suma algebraica de todos los números de oxidación debe ser igual a cero. Suponiendo, como es usual, que el estado de oxidación del hidrógeno es $+1$, se calcula que el estado de oxidación del carbono en el CH_4 es -4. Del mismo modo, suponiendo un estado de oxidación de -2 para el oxígeno, el del carbono es $+4$ en el CO_2. Esta clase de cálculo proporciona una forma fácil de desarrollar una lista de compuestos con un solo carbono en orden de estado de oxidación creciente, como se muestra en la tabla 2.4.

Termoquímica

La termoquímica es el estudio de los cambios de calor en los procesos químicos. Tiene una larga historia que se remonta al trabajo del químico francés Antoine Laurent Lavoisier a finales del siglo XVIII. La termoquímica proporciona información cuantitativa que complementa la descripción cualitativa de una reacción química y puede ayudar a comprender por qué algunas reacciones ocurren y otras no. Es de obvia importancia cuando se evalúa el valor relativo de varios materiales, como combustibles, cuando se compara la estabilidad de isómeros o cuando se determina la factibilidad de una reacción particular. En el campo de la bioenergética, la información termoquímica se aplica a la tarea de clasificar la forma en que los sistemas vivientes usan las reacciones químicas para almacenar y usar la energía que se origina en el Sol.

Al permitir que los compuestos reaccionen en un calorímetro, es posible medir el calor desprendido en una reacción exotérmica o el calor absorbido en una endotérmica. Se han estudiado miles de reacciones para producir una biblioteca rica de datos termoquímicos. Estos datos adoptan la forma de **calores de reacción** y corresponden al valor del cambio de entalpía $\Delta H°$ para una reacción particular de una sustancia particular.

En esta sección se ha visto cómo pueden usarse los calores de combustión para determinar las estabilidades relativas de los alcanos isoméricos. En secciones posteriores se expandirá el alcance para incluir los calores determinados en forma experimental de otras reacciones, como las *energías de disociación de enlace* (sección 4.16) y los *calores de hidrogenación* (sección 6.2), para ver cómo los valores $\Delta H°$ de varias fuentes pueden ayudar a comprender la estructura y la reactividad.

El **calor de formación** ($\Delta H_f°$), el cambio de entalpía para la formación de un compuesto en forma directa a partir de los elementos, es un tipo de calor de reacción. En casos como la formación de CO_2 o H_2O a partir de la combustión de carbono o hidrógeno, respectivamente, puede medirse el calor de formación de una sustancia en forma directa. En la mayoría de los otros casos, los calores de formación no se miden de manera experimental, sino que se calculan a partir de los calores medidos de otras reacciones. Considerar, por ejemplo, el calor de formación del metano. La reacción que define la formación de metano a partir de los elementos,

$$\underset{\text{Carbono}}{\text{C (grafito)}} + \underset{\text{Hidrógeno}}{2H_2(g)} \longrightarrow \underset{\text{Metano}}{CH_4(g)}$$

puede expresarse como la suma de tres reacciones:

$$\begin{array}{lll}
(1)\ \text{C (grafito)} + O_2(g) & \longrightarrow CO_2(g) & \Delta H° = -393 \text{ kJ} \\
(2)\ 2H_2(g) + O_2(g) & \longrightarrow 2H_2O(l) & \Delta H° = -572 \text{ kJ} \\
(3)\ CO_2(g) + 2H_2O(l) & \longrightarrow CH_4(g) + 2O_2(g) & \Delta H° = +890 \text{ kJ} \\
\hline
\text{C (grafito)} + 2H_2 & \longrightarrow CH_4 & \Delta H° = -75 \text{ kJ}
\end{array}$$

Las ecuaciones (1) y (2) son los calores de formación del dióxido de carbono y el agua, respectivamente. La ecuación (3) es la inversa de la combustión del metano y, por tanto, el calor de reacción es igual al calor de combustión pero con signo opuesto. El **calor de formación molar** de una sustancia es el cambio de entalpía para la formación de un mol de la sustancia a partir de los elementos. Para el metano, $\Delta H_f° = -75$ kJ/mol.

Los calores de formación de la mayor parte de los compuestos orgánicos se derivan de los calores de reacción por manipulaciones aritméticas similares a las que se muestran. Los químicos encuentran conveniente una tabla de valores $\Delta H_f°$ porque reemplaza muchas tablas separadas de valores $\Delta H°$ para tipos de reacciones individuales y permite calcular $\Delta H°$ para cualquier reacción, real o imaginaria, para la que se disponga de los calores de formación de reactivos y productos. Es más apropiado, sin embargo, conectar los datos termoquímicos con los procesos químicos en la forma más directa posible y, por consiguiente, se citarán los calores de reacciones particulares, como los calores de combustión y los calores de hidrogenación, en lugar de los calores de formación.

El carbono en el metano tiene el número de oxidación más bajo (−4) de cualquiera de los compuestos en la tabla 2.4. El metano contiene carbono en su forma más *reducida*. El dióxido de carbono y el ácido carbónico tienen los números de oxidación más altos (+4) para el carbono, lo que corresponde a su estado más *oxidado*. Cuando el metano o cualquier alcano experimentan combustión para formar dióxido de carbono, el carbono se oxida y el oxígeno se reduce.

Una generalización útil de la tabla 2.4 es la siguiente:

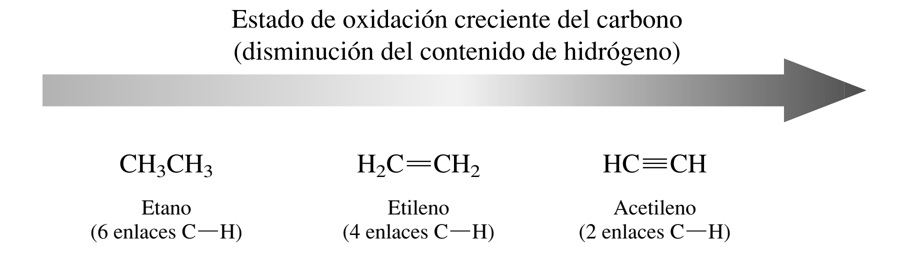
> *La oxidación del carbono corresponde a un aumento en el número de enlaces entre carbono y oxígeno o a una disminución en el número de enlaces carbono-hidrógeno. A la inversa, la reducción corresponde a un aumento en el número de enlaces carbono-hidrógeno o a una disminución en el número de enlaces carbono-oxígeno.*

A partir de la tabla 2.4 puede verse que cada incremento sucesivo en el estado de oxidación aumenta el número de enlaces entre el carbono y el oxígeno y disminuye el número de enlaces carbono-hidrógeno. El metano tiene cuatro enlaces C—H y ningún enlace C—O; el dióxido de carbono tiene cuatro enlaces C—O y ningún enlace C—H.

TABLA 2.4 Número de oxidación del carbono en compuestos de un carbono

Compuesto	Fórmula estructural	Fórmula molecular	Número de oxidación
Metano	CH_4	CH_4	−4
Metanol	CH_3OH	CH_4O	−2
Formaldehído	$H_2C{=}O$	CH_2O	0
Ácido fórmico	$HC(=O)OH$	CH_2O_2	+2
Ácido carbónico	$HOC(=O)OH$	H_2CO_3	+4
Dióxido de carbono	$O{=}C{=}O$	CO_2	+4

Entre las diversas clases de hidrocarburos, los alcanos contienen carbono en su estado más reducido, y los alquinos contienen carbono en su estado más oxidado.



Muchos compuestos orgánicos, de hecho la mayoría, contienen carbono en más de un estado de oxidación. Considere el etanol (CH_3CH_2OH), por ejemplo. Un carbono está unido a tres hidrógenos, el otro a dos hidrógenos y a un oxígeno. Aunque es un asunto fácil asociar más enlaces C—O con un mayor estado de oxidación y más enlaces C—H con un menor estado de oxidación para concluir en forma correcta que el estado de oxidación del carbono en CH_2OH es mayor que en CH_3, ¿cómo se calculan los números de oxidación reales? La tabla 2.5 describe un método.

PROBLEMA 2.16

¿Se puede calcular el número de oxidación del carbono sólo a partir de la fórmula molecular del etanol (C_2H_6O)? Explique. ¿Cómo se compara el número de oxidación calculado a partir de la fórmula molecular con los valores obtenidos en la tabla 2.5?

En muchas ocasiones sólo interesa si una reacción particular es una oxidación o reducción en lugar de determinar el cambio preciso en el número de oxidación. En general: *la oxidación del carbono ocurre cuando un enlace entre el carbono y un átomo que es menos electronegativo que el carbono es reemplazado por un enlace con un átomo que es más electronegativo que el carbono. El proceso inverso es reducción.*

$$—\overset{|}{\underset{|}{C}}—X \underset{\text{reducción}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} —\overset{|}{\underset{|}{C}}—Y$$

X es menos electronegativo que el carbono | Y es más electronegativo que el carbono

Observe que esta generalización se deriva de manera natural del método para calcular los números de oxidación, que se presenta en la tabla 2.5. En un enlace C—C, un electrón es asignado a un carbono, el segundo electrón al otro. En un enlace entre carbono y algún otro elemento,

TABLA 2.5 Números de oxidación en compuestos con más de un carbono

Paso	Ilustración del paso para el caso del etanol
1. Se escribe la estructura de Lewis y se incluyen los pares de electrones no compartidos.	H H / H—C—C—Ö—H / H H
2. Se asignan los electrones de un enlace covalente entre dos átomos al elemento más electronegativo.	El oxígeno es el átomo más electronegativo en el etanol; el hidrógeno es el menos electronegativo. H H / H :C̤̈—C̤̈ :Ö̤: H / H H
3. Para un enlace entre dos átomos del mismo elemento, se asignan los electrones del enlace por igual.	A cada carbono en el enlace C—C se le asigna un electrón. H H / H :C̤̈· ·C̤̈ :Ö̤: H / H H
4. Se cuenta el número de electrones asignados a cada átomo y se resta ese número del número de electrones en el átomo neutro; el resultado es el número de oxidación.	Un átomo de carbono neutro tiene cuatro electrones de valencia. Cinco electrones son asignados al carbono CH_2OH; por consiguiente, tiene un número de oxidación de -1. Al carbono CH_3 se le asignan siete electrones; por consiguiente, tiene un número de oxidación de -3. Como se esperaba, este método da un número de oxidación de -2 para el oxígeno y $+1$ para cada hidrógeno.

ninguno de los electrones en ese enlace es asignado al carbono cuando el elemento es más electronegativo que éste; ambos son asignados al carbono cuando el elemento es menos electronegativo que el carbono.

Un enfoque similar se expone en la edición de enero de 1997 del *Journal of Chemical Education*, pp. 69-72.

PROBLEMA 2.17

Las siguientes reacciones se encontrarán en el capítulo 4. Una es oxidación-reducción, la otra no. ¿Cuál es cuál?

$$(CH_3)_3COH + HCl \longrightarrow (CH_3)_3CCl + H_2O$$

$$(CH_3)_3CH + Br_2 \longrightarrow (CH_3)_3CBr + HBr$$

La capacidad para reconocer cuando ocurre una oxidación o una reducción es de valor cuando se decide la clase de reactivo con el que debe ser tratada una molécula orgánica para convertirla en algún producto deseado. Muchas de las reacciones que se expondrán en capítulos subsiguientes implican oxidación-reducción.

2.20 HIBRIDACIÓN sp^2 Y ENLACES EN EL ETILENO

Se concluirá esta introducción a los hidrocarburos describiendo el modelo de hibridación orbital del enlace en el etileno y el acetileno, bases de las familias de alquenos y alquinos, respectivamente.

El etileno es plano con ángulos de enlace cercanos a los 120° (figura 2.16); por consiguiente, se requiere una hibridación diferente a sp^3. El esquema de hibridación se determina por el número de átomos a los que se une el carbono en forma directa. En la hibridación sp^3, cuatro átomos están unidos al carbono mediante enlaces σ y, por tanto, se requieren cuatro or-

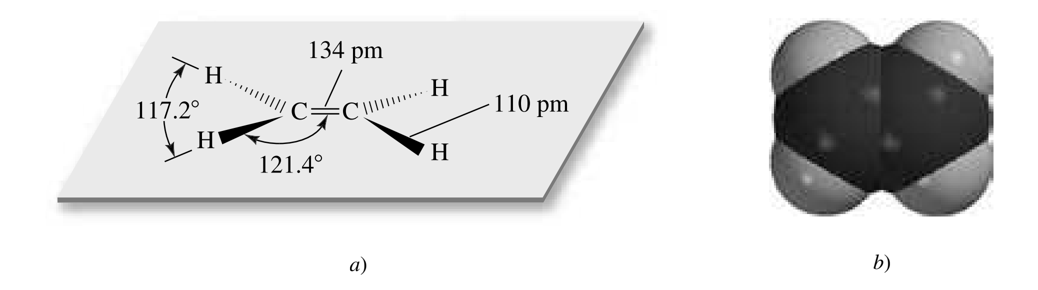


FIGURA 2.16 *a*) Todos los átomos del etileno se encuentran en el mismo plano, los ángulos de enlace son cercanos a 120° y la distancia del enlace carbono-carbono es significativamente más corta que la del etano. *b*) Un modelo espacial del etileno.

bitales híbridos sp^3 equivalentes. En el etileno, tres átomos están unidos a cada carbono, así que se necesitan tres orbitales híbridos equivalentes. Como se muestra en la figura 2.17, estos tres orbitales son generados al mezclar el orbital 2*s* del carbono con *dos* de los orbitales 2*p* y se llaman **orbitales híbridos sp^2**. Uno de los orbitales 2*p* se queda sin hibridar. Los tres orbitales sp^2 tienen la misma energía; cada uno tiene un tercio de carácter *s* y dos tercios de carácter *p*. Sus ejes son coplanares, y cada uno tiene una forma muy parecida a la de un orbital sp^3. Los tres orbitales sp^2 y el orbital *p* no hibridado contienen un electrón.

Cada carbono del etileno usa dos de sus orbitales híbridos sp^2 para formar enlaces σ con dos átomos de hidrógeno, como se ilustra en la primera parte de la figura 2.18. Los restantes orbitales sp^2, uno de cada carbono, se traslapan a lo largo del eje internuclear para dar un enlace σ que une los dos carbonos.

Cada átomo de carbono tiene todavía, en este punto, un orbital 2*p* no hibridado disponible para un enlace. Estos dos orbitales 2*p* medio llenos tienen sus ejes perpendiculares a la estructura de enlaces σ de la molécula y se traslapan de manera paralela para dar un **enlace pi (π)**. El enlace doble carbono-carbono del etileno se ve como una combinación de un enlace σ y un enlace π. El incremento adicional de enlaces hace que un enlace doble carbono-carbono sea más fuerte y más corto que un enlace sencillo carbono-carbono.

Los electrones en un enlace π se llaman **electrones π**. La probabilidad de encontrar un electrón π es mayor en la región por encima y por debajo del plano de la molécula. El pla-

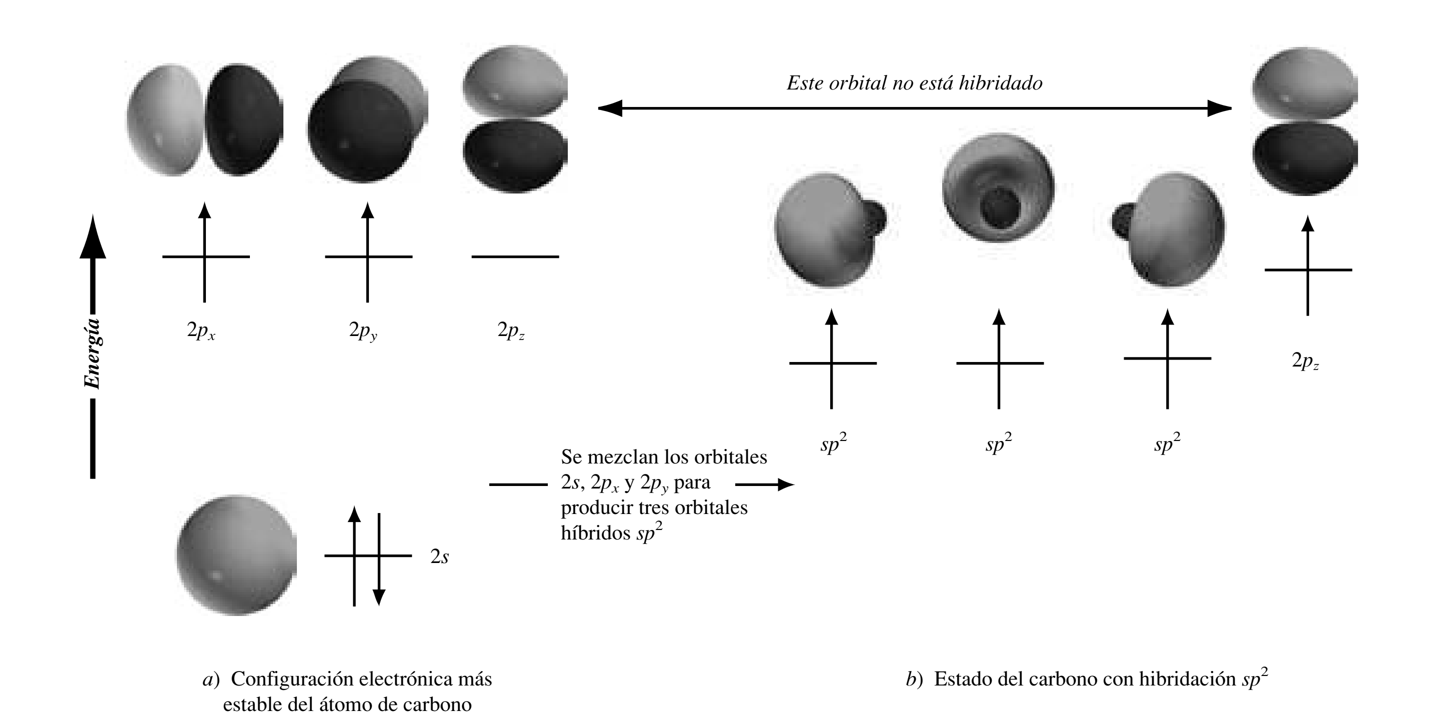


FIGURA 2.17 Hibridación sp^2. *a*) Configuración electrónica del carbono en su estado más estable. *b*) La mezcla del orbital *s* con dos de los tres orbitales *p* genera tres orbitales híbridos sp^2 y deja uno de los orbitales 2*p* sin tocar. Los ejes de los tres orbitales sp^2 se encuentran en el mismo plano y forman ángulos de 120° entre sí.

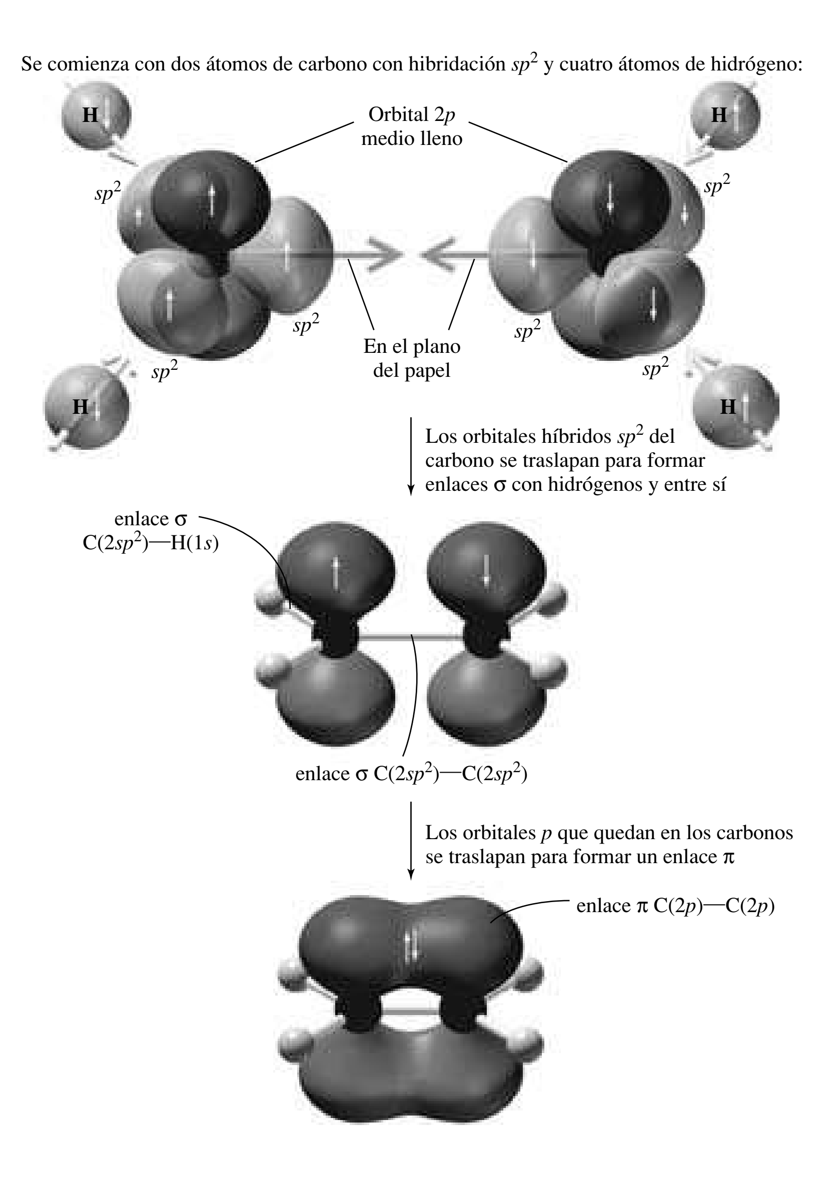


FIGURA 2.18 El enlace doble carbono-carbono en el etileno tiene un componente σ y un componente π. El componente σ surge del traslape de orbitales híbridos sp^2 a lo largo del eje internuclear. El componente π resulta de un traslape lateral de los orbitales 2*p*.

no de la molécula corresponde a un plano nodal, donde la probabilidad de encontrar un electrón π es cero.

En general, puede esperarse que el carbono tenga hibridación sp^2 *cuando se enlaza en forma directa a tres átomos en una molécula neutra.*

PROBLEMA 2.18

Identifique el traslape de orbitales implicado en el enlace indicado en el compuesto que se muestra (propeno). ¿Es un enlace π o un enlace σ?

$$H_2C{=}CH{-}CH_3$$

(la flecha señala el enlace CH—CH$_3$)

2.21 HIBRIDACIÓN *sp* Y ENLACES EN EL ACETILENO

Es importante un esquema más de hibridación en la química orgánica. Se llama **hibridación *sp*** y se aplica cuando el carbono está enlazado en forma directa a dos átomos, como en el acetileno. La estructura del acetileno se muestra en la figura 2.19 junto con sus distancias de enlace y ángulos de enlace. Su característica más prominente es su geometría lineal.

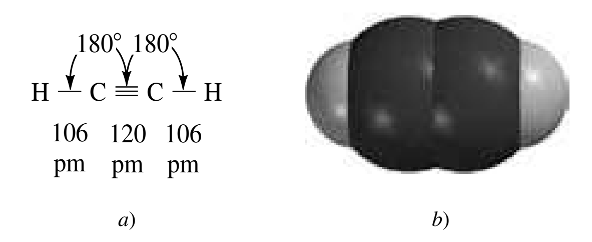


FIGURA 2.19 El acetileno es una molécula lineal como se indica en *a*) la fórmula estructural, y *b*) un modelo espacial.

Debido a que cada carbono en el acetileno está enlazado a otros dos átomos, el modelo de hibridación orbital requiere que cada carbono tenga dos orbitales equivalentes disponibles para enlaces σ como se esboza en la figura 2.20. De acuerdo con este modelo, el orbital 2*s* del carbono y uno de sus orbitales 2*p* se combinan para generar dos orbitales híbridos *sp*, cada uno de los cuales tiene 50% de carácter *s* y 50% de carácter *p*. Estos dos orbitales *sp* comparten un eje común, pero sus lóbulos principales están orientados en un ángulo de 180° entre sí. Dos de los orbitales 2*p* originales permanecen no hibridados.

Como se describe en la figura 2.21, los dos carbonos de acetileno están unidos entre sí por un enlace σ 2*sp*-2*sp*, y cada uno está unido a un hidrógeno por un enlace σ 2*sp*-1*s*. Los orbitales 2*p* no hibridados de un carbono se traslapan con sus contrapartes del otro carbono para formar dos enlaces π. El enlace triple carbono-carbono en el acetileno se ve como un enlace múltiple del tipo σ + π + π.

En general, puede esperarse que el carbono tenga hibridación sp *cuando está enlazado en forma directa a dos átomos en una molécula neutra.*

Estos dos orbitales no están hibridados

Energía

$2p_x$ $2p_y$ $2p_z$

$2p_y$ $2p_z$

Se mezclan los orbitales 2*s* y $2p_x$ para producir dos orbitales híbridos *sp*

sp *sp*

2*s*

a) Configuración electrónica más estable del átomo de carbono

b) Estado del carbono con hibridación *sp*

FIGURA 2.20 Hibridación *sp*. *a*) Configuración electrónica del carbono en su estado más estable. *b*) La mezcla del orbital *s* con uno de los tres orbitales *p* genera dos orbitales híbridos *sp* y deja dos de los orbitales 2*p* sin tocar. Los ejes de los dos orbitales *sp* forman un ángulo de 180° entre sí.

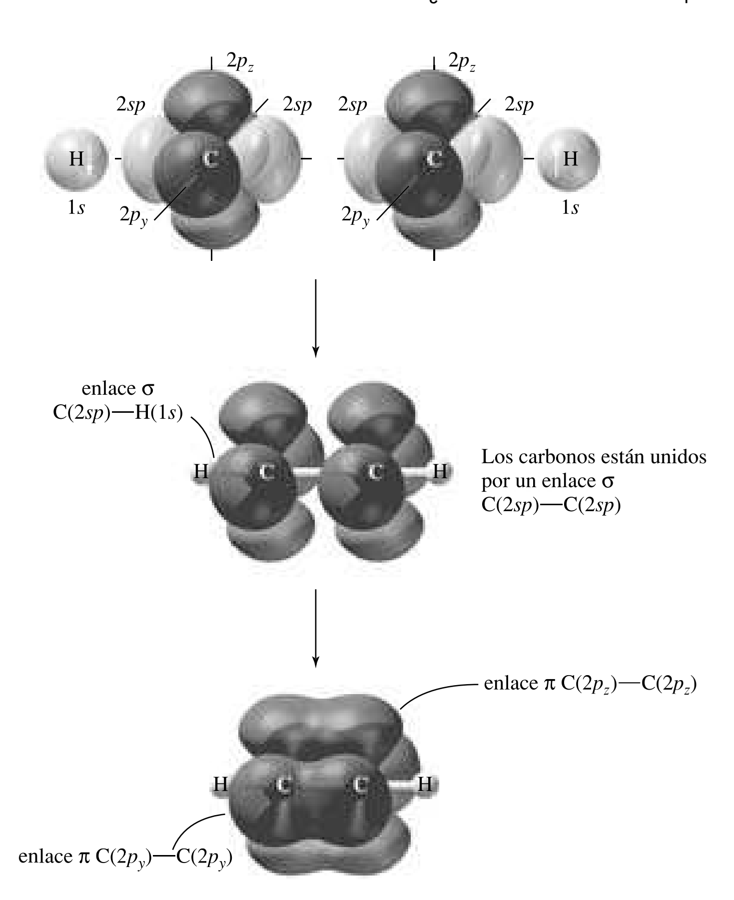


FIGURA 2.21 Enlaces en el acetileno basados en la hibridación *sp* del carbono. El enlace triple carbono-carbono se ve como consistente de un enlace σ y dos enlaces π.

PROBLEMA 2.19

El hidrocarburo mostrado, llamado *vinilacetileno,* se usa en la síntesis de neopreno, un hule sintético. Identifique el traslape de orbitales implicado en el enlace indicado. ¿Cuántos enlaces σ hay en el vinilacetileno? ¿Cuántos enlaces π?

$$H_2C{=}CH{-}C{\equiv}CH$$

(la flecha señala el enlace sencillo CH—C)

2.22 ¿CUÁL TEORÍA DEL ENLACE QUÍMICO ES MEJOR?

Se han introducido tres enfoques del enlace químico:

1. El modelo de Lewis
2. El modelo de hibridación orbital (el cual es un tipo de modelo del enlace de valencia)
3. El modelo del orbital molecular

¿Cuál debería aprenderse?

En general, los tres modelos ofrecen información complementaria. Los químicos orgánicos usan los tres, destacando cualquiera que se adapte mejor a una característica particular de la estructura o reactividad. Hasta fechas recientes, los modelos de Lewis y de hibridación orbital se usaban mucho más que el modelo del orbital molecular. Pero eso está cambiando.

Las reglas de Lewis son relativamente sencillas, fáciles de dominar y las más conocidas. Se encontrará que su capacidad para escribir fórmulas de Lewis aumenta con rapidez con la experiencia. *Se debe practicar lo más que pueda desde el principio del curso. El éxito en la química orgánica depende de escribir estructuras de Lewis correctas.*

Las descripciones de hibridación orbital, debido a que se basan en el enlace por pares electrónicos compartidos, mejoran el contenido de la información de las fórmulas de Lewis al distinguir entre varios tipos de átomos, electrones y enlaces. Conforme se familiarice con una variedad de tipos estructurales, se encontrará que el término *carbono con hibridación* sp^3 conduce a asociaciones de ideas que son diferentes de las de otros términos, como *carbono con hibridación* sp^2, por ejemplo.

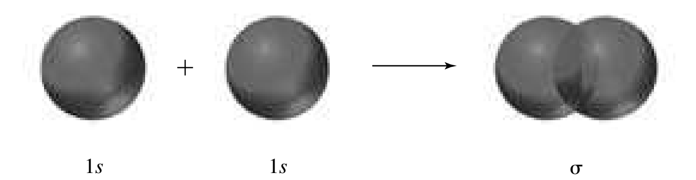
La teoría del orbital molecular puede proporcionar ideas sobre la estructura y reactividad que no pueden brindar los modelos de Lewis y de hibridación orbital. Sin embargo, es el menos intuitivo de los tres métodos y el que requiere más entrenamiento, información previa y conocimiento de química para ser aplicado. Hasta ahora se ha *expuesto* la teoría del orbital molecular sólo en el contexto del enlace en el H_2. Sin embargo, se han *usado* los resultados de la teoría del orbital molecular varias veces sin reconocerlo hasta ahora. Los mapas del potencial electrostático se obtienen por cálculos de orbitales moleculares. Cuatro cálculos de orbitales moleculares proporcionaron los dibujos que se usaron en la figura 2.4 para ilustrar la forma en que se distribuye la densidad electrónica entre los átomos en el modelo del enlace de valencia del H_2. La teoría del orbital molecular es adecuada para aplicaciones cuantitativas y cada vez está más disponible para uso rutinario por medio de software como *Spartan* que se ejecuta en computadoras personales. Con frecuencia en este texto se verán los resultados de la teoría del orbital molecular, pero la teoría en sí sólo se desarrollará en un nivel introductorio.

2.23 RESUMEN

Sección 2.1 Las clases de hidrocarburos son **alcanos**, **alquenos**, **alquinos** y **arenos**. Los alcanos son hidrocarburos en los que todos los enlaces son *sencillos* y se caracterizan por la fórmula molecular C_nH_{2n+2}.

Sección 2.2 Dos teorías del enlace, la **teoría del enlace de valencia** y la **teoría del orbital molecular**, se basan en la naturaleza de onda de un electrón. La interferencia constructiva entre la onda del electrón de un átomo y la de otro produce una región entre los dos átomos en la que la probabilidad de compartir un electrón, un enlace, es alta.

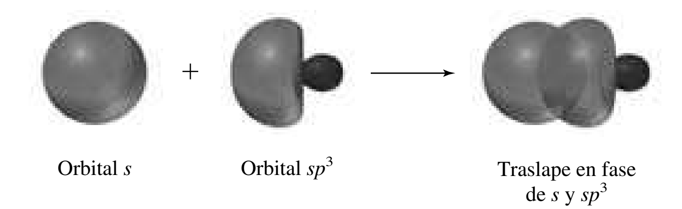
Sección 2.3 En la teoría del enlace de valencia un enlace covalente se describe en términos del traslape, en fase, de un orbital medio lleno de un átomo con un orbital medio lleno de otro. Cuando se aplica el enlace en H_2, los orbitales implicados son los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno y el enlace es σ.



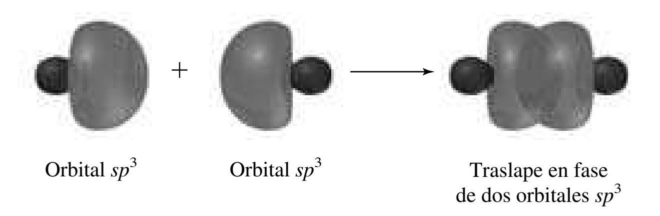
Sección 2.4 En la teoría del orbital molecular, los orbitales moleculares (OM) se forman al combinarse los orbitales atómicos (OA) de todos los átomos de una molécula. El número de OM debe ser igual al número de OA que se combinan.

Sección 2.5 Los primeros tres alcanos son metano (CH_4), etano (CH_3CH_3) y propano ($CH_3CH_2CH_3$).

Sección 2.6 El enlace en el metano se describe con más frecuencia con un modelo de **hibridación orbital**, el cual es una forma modificada de la teoría del enlace de valencia. Se generan cuatro orbitales híbridos sp^3 equivalentes del carbono al mezclar los orbitales 2*s*, $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$. El traslape en fase de cada orbital híbrido sp^3 medio lleno con un orbital 1*s* del hidrógeno medio lleno forma un enlace σ.



Sección 2.7 El enlace carbono-carbono en el etano es un enlace σ en el que un orbital híbrido sp^3 de un carbono se traslapa con un orbital híbrido sp^3 del otro.



Sección 2.8 Dos alcanos, isómeros constitucionales, tienen la fórmula molecular C_4H_{10}. Uno tiene una cadena no ramificada ($CH_3CH_2CH_2CH_3$) y se llama ***n*-butano**; el otro tiene una cadena ramificada [$(CH_3)_3CH$] y se llama **isobutano**. Tanto *n*-butano como isobutano son **nombres comunes**.

Sección 2.9 Con cierta frecuencia se hace referencia a los alcanos no ramificados del tipo $CH_3(CH_2)_xCH_3$ como *n*-alcanos y se dice que pertenecen a una **serie homóloga**.

Sección 2.10 Hay tres isómeros constitucionales de C_5H_{12}: ***n*-pentano** ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$), isopentano [$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$] y neopentano [$(CH_3)_4C$].

Secciones 2.11 a 2.15 Un solo alcano puede tener varios nombres diferentes; un nombre puede ser un nombre común, o puede ser un *nombre sistemático* desarrollado por un conjunto bien definido de reglas. El sistema usado en forma más extensa es la **nomenclatura de la IUPAC**. La tabla 2.6 resume las reglas para los alcanos y los cicloalcanos. La tabla 2.7 proporciona las reglas para nombrar los grupos alquilo.

Sección 2.16 El gas natural es una fuente abundante de metano, etano y propano. El petróleo es una mezcla líquida de muchos hidrocarburos, incluyendo alcanos. Los alcanos también se encuentran en forma natural en el recubrimiento ceroso de hojas y frutos.

Sección 2.17 Los alcanos y los cicloalcanos son no polares e insolubles en agua. Las fuerzas de atracción entre las moléculas de los alcanos son fuerzas de atracción **dipolo inducido-dipolo inducido**. Los puntos de ebullición de los alcanos se incrementan conforme aumenta el número de átomos de carbono. Los alcanos ramificados tienen puntos de ebullición inferiores que sus isómeros no ramificados. Hay un límite en la distancia a la que pueden aproximarse dos moléculas entre sí, el cual está dado por la suma de sus **radios de van der Waals**.

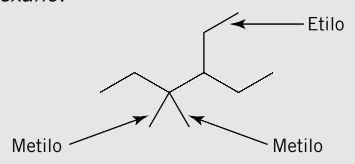
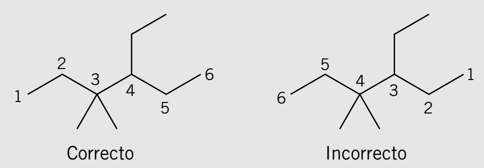
Sección 2.18 Los alcanos y los cicloalcanos se queman en el aire para generar dióxido de carbono, agua y calor. Este proceso se llama **combustión**.

$$\underset{\text{2-Metilbutano}}{(CH_3)_2CHCH_2CH_3} + \underset{\text{Oxígeno}}{8O_2} \longrightarrow \underset{\text{Dióxido de carbono}}{5CO_2} + \underset{\text{Agua}}{6H_2O}$$

$$\Delta H° = -3\ 529\ \text{kJ}\ (-843.4\ \text{kcal})$$

El calor desprendido al quemar un alcano aumenta con el número de átomos de carbono. La estabilidad relativa de los isómeros puede determinarse al comparar sus **calores de combustión** respectivos. El más estable entre dos isómeros tiene el menor calor de combustión.

TABLA 2.6 Resumen de la nomenclatura de la IUPAC de los alcanos y los cicloalcanos

Regla	Ejemplo
A. Alcanos	
1. Se encuentra la cadena continua más larga de átomos de carbono y se asigna un nombre base al compuesto correspondiente al nombre de la IUPAC del alcano no ramificado que tenga el mismo número de carbonos.	La cadena continua más larga en el alcano mostrado es de seis carbonos. Este alcano se nombra como un derivado del *hexano*.
2. Se escriben los sustituyentes unidos a la cadena continua más larga en orden alfabético. Se usan los prefijos *di-, tri-, tetra-*, etc., cuando el mismo sustituyente aparece más de una vez. Se ignoran estos prefijos cuando se ordenan en forma alfabética.	El alcano tiene dos grupos metilo y un grupo etilo. Es un *etildimetilhexano*. 
3. Se numera la cadena en la dirección que proporcione el localizador menor al sustituyente en el primer punto de diferencia.	Cuando se numera de izquierda a derecha, los sustituyentes aparecen en los carbonos 3, 3 y 4. Cuando se numera de derecha a izquierda, los localizadores son 3, 4 y 4; por consiguiente, se numera de izquierda a derecha.  Correcto Incorrecto El nombre correcto es *4-etil-3,3-dimetilhexano*.
4. Cuando dos esquemas de numeración diferentes dan conjuntos de localizadores equivalentes, se escoge la dirección que dé el localizador inferior al grupo que aparece primero en el nombre.	En el siguiente ejemplo, los sustituyentes se localizan en los carbonos 3 y 4 sin tener en cuenta la dirección en la que se numera la cadena. Correcto Incorrecto El etilo precede al metilo en el nombre; por consiguiente, *3-etil-4-metilhexano* es correcto.
5. Cuando dos cadenas son de la misma longitud, se escoge la que tiene el mayor número de sustituyentes como base. (Aunque esto requiere nombrar más sustituyentes, éstos tienen nombres más simples.)	Dos cadenas diferentes contienen cinco carbonos en el alcano: Correcto Incorrecto El nombre correcto es *3-etil-2-metilpentano* (cadena disustituida), en lugar de 3-isopropilpentano (cadena monosustituida).

(*continúa*)

TABLA 2.6 Resumen de la nomenclatura de la IUPAC de los alcanos y los cicloalcanos (*continuación*)

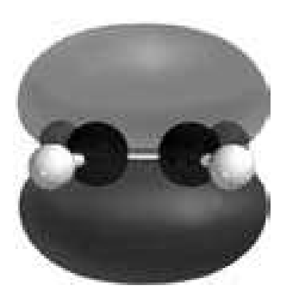
Regla	Ejemplo
B. Cicloalcanos	
1. Se cuenta el número de carbonos en el anillo y se asigna un nombre base al cicloalcano correspondiente al nombre de la IUPAC del cicloalcano no ramificado que tiene el mismo número de carbonos.	El compuesto que se muestra contiene cinco carbonos en su anillo. (ciclopentano)—$CH(CH_3)_2$ Se nombra como un derivado del *ciclopentano*.
2. Se nombra el grupo alquilo y se añade como prefijo al cicloalcano. No se necesita ningún localizador si el compuesto es un cicloalcano monosustituido. Se entiende que el grupo alquilo está unido a C-1.	El compuesto anterior es *isopropilciclopentano*. De manera alternativa, el grupo alquilo puede nombrarse de acuerdo con las reglas resumidas en la tabla 2.7, con lo cual el nombre se convierte en *(1-metiletil)ciclopentano*. Se usan los paréntesis para abarcar el nombre del grupo alquilo cuando sea necesario evitar ambigüedad.
3. Cuando dos o más sustituyentes diferentes están presentes, se escriben en orden alfabético, y se numera el anillo en la dirección que da el número menor en el primer punto de diferencia.	El compuesto que se muestra es *1,1-dietil-4-hexilciclooctano*. (anillo de ciclooctano numerado 1–8; en C-1: CH_3CH_2 y CH_3CH_2; en C-4: $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)
4. Se nombra el compuesto como un alcano sustituido con un cicloalquilo si el sustituyente tiene más carbonos que el anillo.	(ciclopentano)—$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ es *pentilciclopentano* pero (ciclopentano)—$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ es 1-*ciclopentilhexano*

TABLA 2.7 Resumen de la nomenclatura de la IUPAC de grupos alquilo

Regla	Ejemplo
1. Se numeran los átomos de carbono comenzando en el punto de unión, procediendo en la dirección que sigue la cadena continua más larga.	La cadena continua más larga que comienza en el punto de unión del grupo mostrado contiene seis carbonos. $CH_3CH_2CH_2\overset{1\,|\,2}{C}CH_2\overset{3}{C}H\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_2\overset{6}{C}H_3$ (con CH_3 en C-2 y CH_3 en C-3)
2. Se asigna un nombre base de acuerdo con el número de carbonos en el correspondiente alcano no ramificado. Se reemplaza la terminación *-ano* por *-ilo*.	El grupo alquilo que se muestra en el paso 1 se nombra como un grupo *hexilo* sustituyente.
3. Se escriben los sustituyentes unidos al grupo base en orden alfabético usando prefijos multiplicadores cuando sea necesario.	El grupo alquilo en el paso 1 es un grupo *dimetilpropilhexilo*.
4. Se localizan los sustituyentes acorde con la numeración de la cadena principal descrita en el paso 1.	El grupo alquilo es un grupo 1,3-*dimetil-1-propilhexilo*

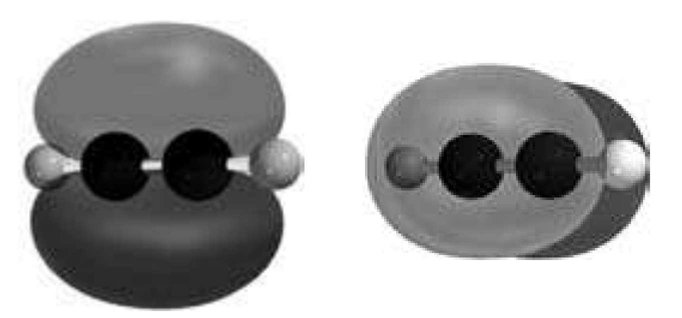
Sección 2.19 La combustión de los alcanos es un ejemplo de **oxidación-reducción**. Aunque es posible calcular los números de oxidación del carbono en moléculas orgánicas, es más conveniente considerar la oxidación de una sustancia orgánica como un aumento en su contenido de oxígeno o una disminución en su contenido de hidrógeno.

Sección 2.20 El carbono tiene **hibridación *sp*^{2}** en el etileno, y el enlace doble tiene un componente σ y un componente π. El estado de hibridación sp^2 se deriva al mezclar el orbital 2*s* y dos de los tres orbitales 2*p*. Resultan tres orbitales sp^2 equivalentes y sus ejes son coplanares. El traslape de un orbital sp^2 de un carbono con un orbital sp^2 de otro produce un enlace σ entre ellos. Cada carbono aún tiene un orbital *p* no hibridado disponible para un enlace, y el traslape "lateral" de los orbitales *p* de los carbonos adyacentes forma un enlace π entre ellos.



El enlace π en el etileno es generado por el traslape de orbitales *p* de carbonos adyacentes.

Sección 2.21 El carbono tiene **hibridación *sp*** en el acetileno, y el enlace triple es del tipo σ + π + π. El orbital 2*s* y uno de los orbitales 2*p* se combinan para formar dos orbitales *sp* equivalentes que tienen sus ejes en una línea recta. Un enlace σ entre los dos carbonos es complementado por dos enlaces π formados por el traslape de los restantes orbitales *p* medio llenos.



El enlace triple del acetileno tiene un componente de enlace σ y dos enlaces π; los dos enlaces π se muestran aquí y son perpendiculares entre sí.

Sección 2.22 Las estructuras de Lewis, la hibridación orbital y las descripciones de orbitales moleculares de los enlaces se usan en química orgánica. Las estructuras de Lewis son las que se usan más, las descripciones del OM son las que se usan menos. Todas se usarán en este texto.

PROBLEMAS

2.20 La fórmula molecular general para los alcanos es C_nH_{2n+2}. ¿Cuál es la fórmula molecular general para:

a) Cicloalcanos
b) Alquenos
c) Alquinos
d) Hidrocarburos cíclicos que contienen un enlace doble

2.21 Cierto hidrocarburo tiene una fórmula molecular de C_5H_8. ¿Cuál de los siguientes *no* es una posibilidad estructural para este hidrocarburo?

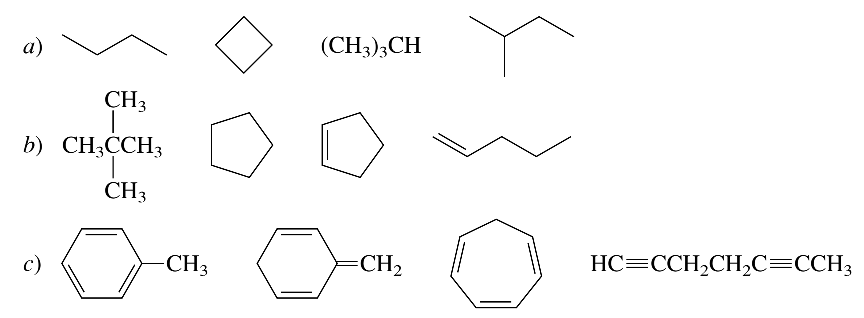
a) Es un cicloalcano.

b) Contiene un anillo y un enlace doble.

c) Contiene dos enlaces dobles y no tiene anillos.

d) Es un alquino.

2.22 ¿Qué hidrocarburos, en cada uno de los siguientes grupos, son isómeros?



2.23 Escriba fórmulas estructurales y proporcione los nombres de la IUPAC para los nueve alcanos que tienen la fórmula molecular C_7H_{16}.

2.24 Entre los 18 isómeros constitucionales de C_8H_{18}, escriba fórmulas estructurales y proporcione los nombres de la IUPAC para aquellos que son nombrados como derivados del

a) Heptano

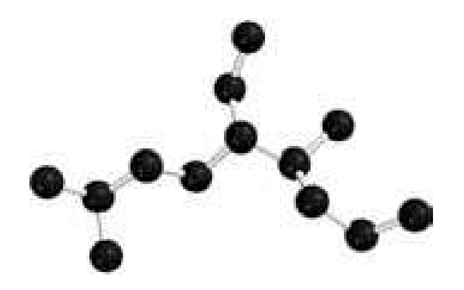
b) Hexano

c) Pentano

d) Butano

2.25 El *pristano* es un alcano que está presente alrededor de 14% en el aceite de hígado de tiburón. El nombre de la IUPAC es 2,6,10,14-tetrametilpentadecano. Escriba su fórmula estructural.

2.26 Todas las partes de este problema se refieren al alcano que tiene el esqueleto de carbono que se muestra.



a) ¿Cuál es la fórmula molecular de este alcano?

b) ¿Cuál es su nombre de la IUPAC?

c) ¿Cuántos grupos metilo están presentes en este alcano? ¿Grupos metileno? ¿Grupos metino?

d) ¿Cuántos átomos de carbono son primarios? ¿Secundarios? ¿Terciarios? ¿Cuaternarios?

2.27 Proporcione el nombre de la IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos:

a) $CH_3(CH_2)_{25}CH_3$

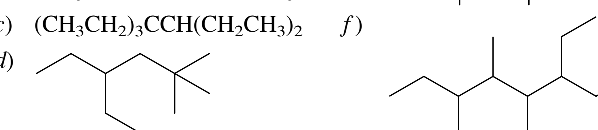
b) $(CH_3)_2CHCH_2(CH_2)_{14}CH_3$

c) $(CH_3CH_2)_3CCH(CH_2CH_3)_2$

d)

e)

f)



2.28 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

a) 6-Isopropil-2,3-dimetilnonano

b) 4-*ter*-Butil-3-metilheptano

c) 4-Isobutil-1,1-dimetilciclohexano

d) *sec*-Butilcicloheptano

e) Ciclobutilciclopentano

2.29 Proporcione el nombre de la IUPAC para cada uno de los siguientes grupos alquilo y clasifíquelos como primario, secundario o terciario:

a) $CH_3(CH_2)_{10}CH_2$—

b) —$CH_2CH_2CHCH_2CH_2CH_3$ (con CH_2CH_3 sobre el CH)

c) —$C(CH_2CH_3)_3$

d) —$CHCH_2CH_2CH_3$ (con un ciclopropilo sobre el CH)

e) ciclohexil—CH_2CH_2—

f) ciclohexil—CH— (con CH_3 sobre el CH)

2.30 Escriba la fórmula estructural de un compuesto de fórmula molecular $C_4H_8Cl_2$ en el que

a) Todos los carbonos sean grupos metileno

b) Ninguno de los carbonos sea un grupo metileno

2.31 Las polillas tigre hembra dan a conocer su presencia a las polillas macho despidiendo un atrayente sexual (feromona). El atrayente sexual ha sido aislado y se encontró que es un alcano 2-metilramificado que tiene un peso molecular de 254. ¿Qué es este material?

2.32 Escriba una ecuación química balanceada para la combustión de cada uno de los siguientes compuestos:

a) Decano

b) Ciclodecano

c) Metilciclononano

d) Ciclopentilciclopentano

2.33 Los calores de combustión del metano y el butano son 890 kJ/mol (212.8 kcal/mol) y 2 876 kJ/mol (687.4 kcal/mol), respectivamente. Cuando se usan como combustible, ¿el metano o el butano generarían más calor para la misma masa de gas? ¿Cuál generaría más calor para el mismo volumen de gas?

2.34 En cada uno de los siguientes grupos de compuestos, identifique el de mayor y el de menor calor de combustión. (Trate de resolver este problema sin consultar la tabla 2.3.)

a) Hexano, heptano, octano

b) Isobutano, pentano, isopentano

c) Isopentano, 2-metilpentano, neopentano

d) Pentano, 3-metilpentano, 3,3-dimetilpentano

e) Etilciclopentano, etilciclohexano, etilcicloheptano

2.35 *a*) Dado el $\Delta H°$ para la reacción

$$H_2(g) + \frac{1}{2}O_2(g) \longrightarrow H_2O(l) \qquad \Delta H° = -286 \text{ kJ}$$

junto con la información de que el calor de combustión del etano es 1 560 kJ/mol y que el del etileno es 1 410 kJ/mol, calcule $\Delta H°$ para la hidrogenación del etileno:

$$H_2C{=}CH_2(g) + H_2(g) \longrightarrow CH_3CH_3(g)$$

b) Si el calor de combustión del acetileno es 1 300 kJ/mol, ¿cuál es el valor de $\Delta H°$ para su hidrogenación hasta etileno? ¿Hasta etano?

c) ¿Cuál es el valor de $\Delta H°$ para la reacción hipotética

$$2H_2C{=}CH_2(g) \longrightarrow CH_3CH_3(g) + HC{\equiv}CH(g)$$

2.36 Se ha visto en este capítulo que, entre los alcanos isoméricos, el isómero no ramificado es el menos estable y tiene el punto de ebullición más alto; el isómero más ramificado es el más estable y tiene el punto de ebullición más bajo. ¿Esto significa que un alcano hierve en un punto más bajo que otro *porque* es más estable? Explique.

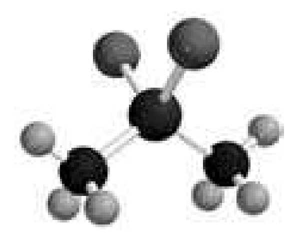
2.37 La gasolina de alto octanaje generalmente contiene una mayor proporción de alcanos ramificados en relación con los no ramificados. ¿Los alcanos ramificados son mejores combustibles porque emiten más energía en la combustión? Explique.

2.38 La reacción mostrada es importante en la preparación industrial del diclorodimetilsilano para su conversión final en polímeros de silicona.

$$2CH_3Cl + Si \longrightarrow (CH_3)_2SiCl_2$$

a) ¿El carbono se oxida, se reduce o no experimenta cambio en esta reacción?

b) Con base en el modelo molecular del $(CH_3)_2SiCl_2$, deduzca la hibridación del silicio en este compuesto. ¿Cuál es el número cuántico principal *n* de los orbitales *s* y *p* del silicio que están hibridados?



2.39 Los alcanos estallan en llamas de manera espontánea en presencia del flúor elemental. La reacción que tiene lugar entre el pentano y F_2 forma CF_4 y HF como los únicos productos.

a) Escriba una ecuación balanceada para esta reacción.

b) ¿El carbono se oxida, se reduce o no experimenta cambio en el estado de oxidación en esta reacción?

2.40 En la siguiente reacción, qué átomos experimentan cambios en su estado de oxidación. ¿Cuál átomo se oxida? ¿Cuál se reduce?

$$2CH_3CH_2OH + 2Na \longrightarrow 2CH_3CH_2ONa + H_2$$

2.41 El compuesto A experimenta las siguientes reacciones:

$$\underset{\text{Compuesto A}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}C(CH_3)_3} \longrightarrow \begin{cases} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC(CH_3)_3 \\ CH_3CH_2C(CH_3)_3 \\ CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}HC(CH_3)_3 \end{cases}$$

a) ¿Cuál(es) de las reacciones mostradas requiere(n) un agente oxidante?

b) ¿Cuál(es) de las reacciones mostradas requiere(n) un agente reductor?

2.42 Cada una de las siguientes reacciones se encontrará en algún punto en este texto. Clasifique cada una atendiendo si el sustrato orgánico se oxida o se reduce en el proceso.

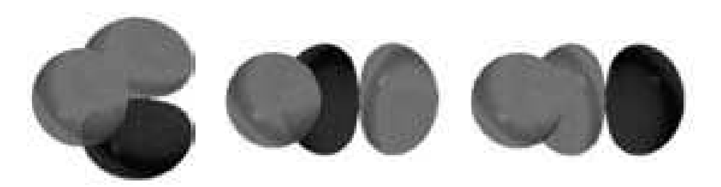
a) $CH_3C{\equiv}CH + 2Na + 2NH_3 \longrightarrow CH_3CH{=}CH_2 + 2NaNH_2$

b) $3\left(\text{2-butanol (OH)}\right) + Cr_2O_7^{2-} + 8H^+ \longrightarrow 3\left(\text{2-butanona (O)}\right) + 2Cr^{3+} + 7H_2O$

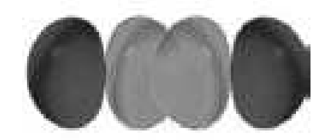
c) $HOCH_2CH_2OH + HIO_4 \longrightarrow 2H_2C{=}O + HIO_3 + H_2O$

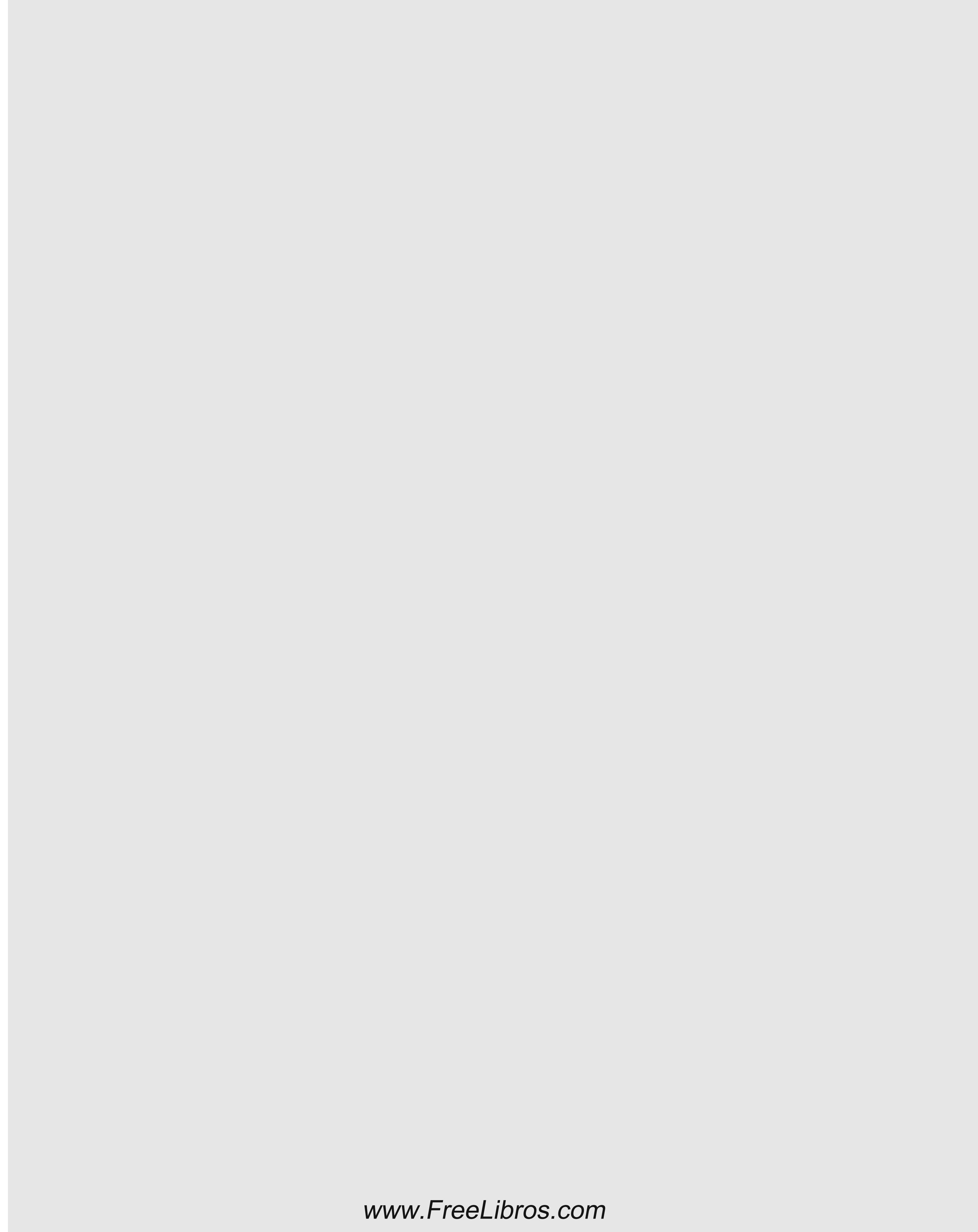
d) $C_6H_5{-}NO_2 + 2Fe + 7H^+ \longrightarrow C_6H_5{-}\overset{+}{N}H_3 + 2Fe^{3+} + 2H_2O$

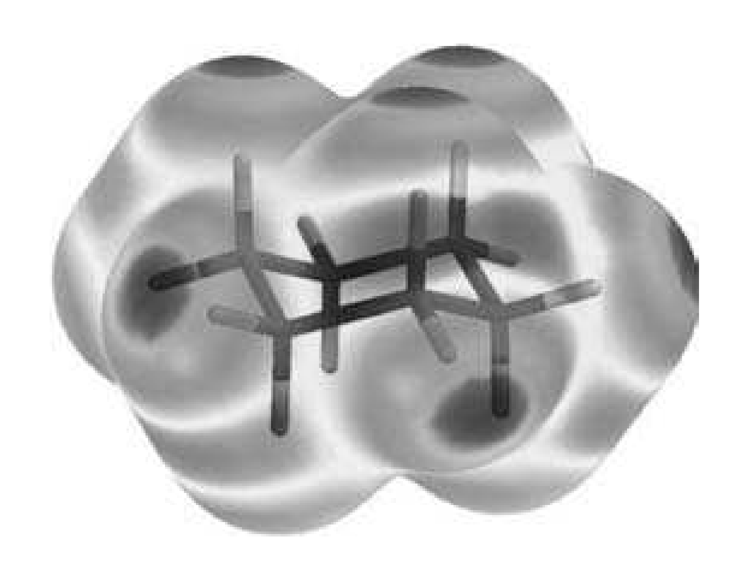
2.43 De los traslapes entre un orbital *s* y uno *p*, como se muestran en la ilustración, uno es enlace, uno es antienlace y el tercero no es enlace (ni enlace ni antienlace). ¿Cuál traslape de orbitales corresponde a cuál interacción? ¿Por qué?



2.44 ¿El traslape de dos orbitales *p* en la forma mostrada corresponde a un enlace σ o a un enlace π? Explique.







Conformaciones de alcanos y cicloalcanos

Esbozo del capítulo

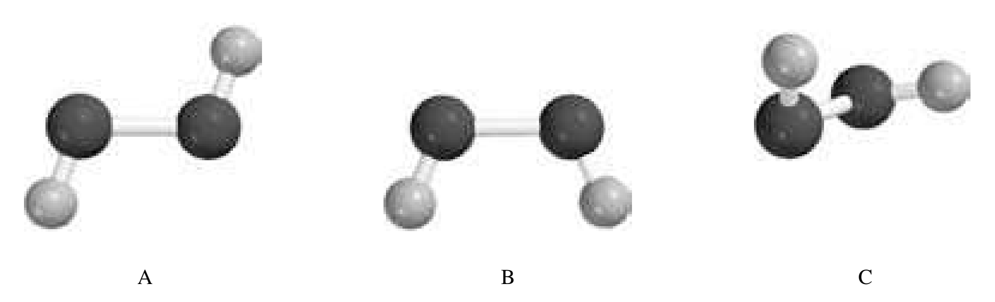
3.1 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL ETANO 108
3.2 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL BUTANO 111
■ *Mecánica molecular aplicada a los alcanos y los cicloalcanos* 113
3.3 CONFORMACIONES DE ALCANOS SUPERIORES 114
3.4 LA FORMA DE LOS CICLOALCANOS: ¿PLANA O NO PLANA? 114
3.5 ANILLOS PEQUEÑOS: CICLOPROPANO Y CICLOBUTANO 116
3.6 CICLOPENTANO 117
3.7 CONFORMACIONES DEL CICLOHEXANO 117
3.8 ENLACES AXIALES Y ECUATORIALES EN EL CICLOHEXANO 118
3.9 INVERSIÓN DE LA CONFORMACIÓN EN EL CICLOHEXANO (MOVILIDAD DEL ANILLO) 120
3.10 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS CICLOHEXANOS MONOSUSTITUIDOS 121
3.11 CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS: ESTEREOISÓMEROS 124
■ *Entalpía, energía libre y constante de equilibrio* 125
3.12 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS 127

CAPÍTULO 3

3.13 ANILLOS MEDIANOS Y GRANDES 130
3.14 SISTEMAS DE ANILLOS POLICÍCLICOS 130
3.15 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS 134
3.16 RESUMEN 135
PROBLEMAS 138

El peróxido de hidrógeno se forma en las células de plantas y animales, pero es tóxico para ellos. En consecuencia, los sistemas vivos han desarrollado mecanismos para deshacerse del peróxido de hidrógeno, por lo general, por reducción hasta agua, catalizada por enzimas. Para comprender cómo suceden las reacciones, sean reacciones en sistemas vivos o reacciones en probetas, es necesario, primero, un conocimiento a fondo de la estructura de los reactivos, los productos y los catalizadores. Incluso una molécula simple como la del peróxido de hidrógeno (¡cuatro átomos!) puede ser más complicada de lo que se piensa, desde el punto de vista estructural. Suponga que se desea escribir la fórmula estructural del H_2O_2 con suficiente detalle para mostrar las posiciones de los átomos en relación unos con otros. Se podrían escribir dos geometrías planas diferentes, A y B, que difieren por una rotación de 180° en torno al enlace O—O. También se podría escribir un número infinito de estructuras no planas, de las cuales C sólo es un ejemplo, que difieren entre sí por incrementos diminutos de rotación en torno al enlace O—O.

Las estructuras A, B y C representan **conformaciones** diferentes del peróxido de hidrógeno. *Las conformaciones son ordenamientos espaciales diferentes de una molécula que se generan por rotación en torno a enlaces sencillos*. Aunque no se puede saber con sólo ver estas estructuras, ahora, por estudios experimentales, se sabe que C es la conformación más estable.



A B C

En este capítulo se examinarán las conformaciones de varios alcanos y cicloalcanos, enfocando la atención, principalmente, en tres de ellos: *etano*, *butano* y *ciclohexano*. Incluso un estudio detallado de estos tres compuestos significa un largo camino hacia la comprensión de las principales ideas del *análisis conformacional*.

El **análisis conformacional** es el estudio de la forma en que los factores conformacionales afectan la estructura de una molécula y sus propiedades físicas, químicas y biológicas.

3.1 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL ETANO

Las diferentes conformaciones del mismo compuesto en ocasiones se llaman *rotámeros.*

El etano es el hidrocarburo más simple que puede tener conformaciones distintas. Dos de ellas, la **conformación escalonada** y la **conformación eclipsada**, merecen mención especial y se ilustran con modelos moleculares en la figura 3.1.

En la conformación escalonada, cada enlace C—H de un carbono biseca un ángulo H—C—H del otro carbono.

En la conformación eclipsada, cada enlace C—H de un carbono está alineado con un enlace C—H del otro carbono.

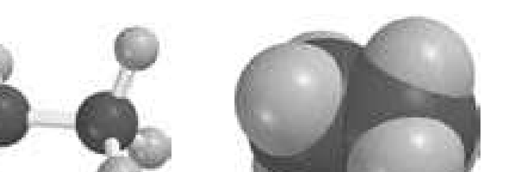
Las conformaciones escalonada y eclipsada se interconvierten por rotación en torno al enlace C—C, y lo hacen con mucha rapidez. Más adelante, en esta sección, se verá qué tan rápido.

Entre las diversas formas en que se representan las formas escalonada y eclipsada son útiles en especial las representaciones de cuñas y líneas, de caballete y la proyección de Newman. Éstas se muestran para la conformación escalonada del etano en la figura 3.2 y para la conformación eclipsada en la figura 3.3.

Las proyecciones de Newman fueron diseñadas por el profesor Melvin S. Newman, de la Universidad Estatal de Ohio.

Ya se usaron representaciones de *cuñas y líneas* en capítulos anteriores, por lo que las figuras 3.2*a* y 3.3*a* ya resultan familiares. Una representación de *caballete* (figuras 3.2*b* y 3.3*b*) muestra la conformación de una molécula sin tener que recurrir a diferentes estilos de enlaces. En una *proyección de Newman* (figuras 3.2*c* y 3.3*c*), se mira de frente el enlace C—C, el carbono frontal se representa con un punto y el carbono posterior con un círculo. Cada carbono tiene otros tres enlaces que se colocan en forma simétrica alrededor de él.

Conformación escalonada del etano



Conformación eclipsada del etano

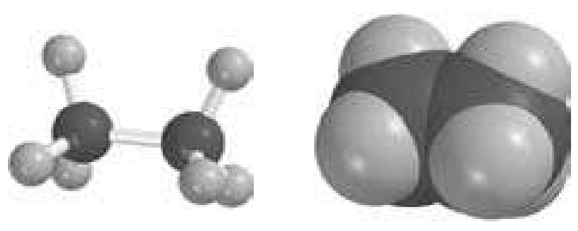


FIGURA 3.1 Las conformaciones escalonada y eclipsada del etano se muestran con modelos de esferas y barras (*izquierda*) y con modelos espaciales (*derecha*).

a) Cuñas y líneas

b) Caballete

c) Proyección de Newman

FIGURA 3.2 Algunas representaciones comunes de la conformación escalonada del etano.

a) Cuñas y líneas

b) Caballete

c) Proyección de Newman

FIGURA 3.3 Algunas representaciones comunes de la conformación eclipsada del etano.

La característica estructural que ilustran las figuras 3.2 y 3.3 es la relación espacial entre enlaces de carbonos adyacentes. Cada unidad H—C—C—H en el etano se caracteriza por un *ángulo de torsión* o *ángulo diedro*, que es el ángulo entre el plano de H—C—C y el plano de C—C—H. El ángulo de torsión se observa con facilidad en una proyección de Newman del etano como el ángulo entre los enlaces C—H de carbonos adyacentes.

Ángulo de torsión = 0° Eclipsada

Ángulo de torsión = 60° Oblicua

Ángulo de torsión = 180° Anti

Los enlaces eclipsados se caracterizan por un ángulo de torsión de 0°. Cuando el ángulo de torsión es aproximadamente de 60°, se dice que la relación espacial es **oblicua**; y cuando es de 180° se dice que es **anti**. Las conformaciones escalonadas sólo tienen relaciones oblicua o anti entre enlaces de átomos adyacentes.

De las dos conformaciones del etano, la escalonada es 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) más estable que la eclipsada. La conformación escalonada es la más estable; *la eclipsada es la menos estable*. Se ha explicado en dos formas principales la diferencia en estabilidad entre las dos

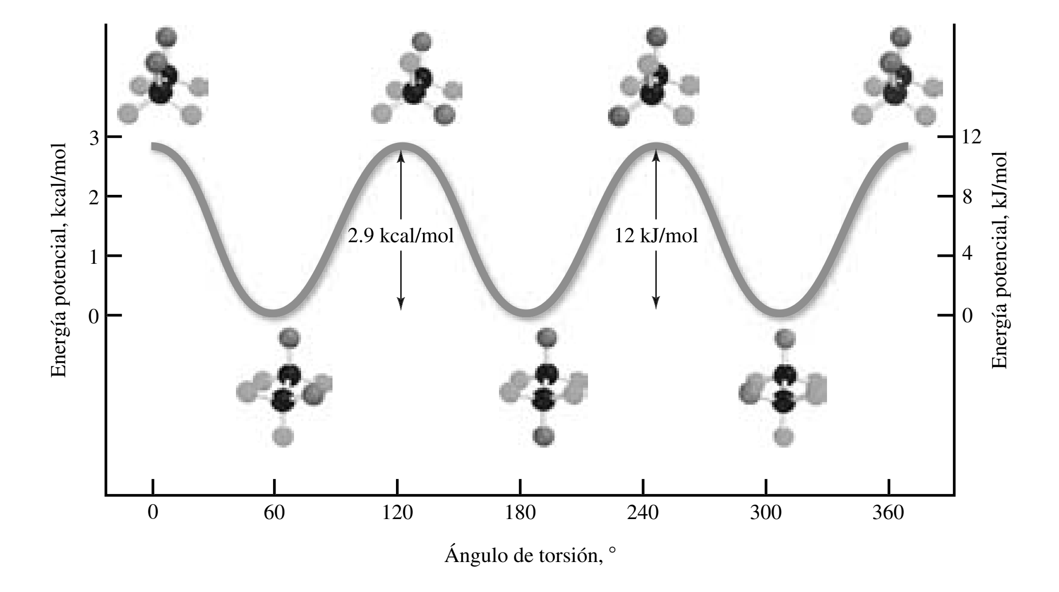


FIGURA 3.4 Diagrama de energía potencial para la rotación en torno al enlace carbono-carbono en el etano. Dos de los hidrógenos se muestran en rojo y cuatro en verde para indicar con más claridad la rotación del enlace. (Vea sección a color, p. C-4.)

conformaciones. Una explicación sostiene que las repulsiones entre los enlaces de átomos adyacentes *desestabilizan* la conformación eclipsada. La otra sugiere que una mejor deslocalización electrónica *estabiliza* la conformación escalonada. Actualmente se cree que la última de estas dos explicaciones es la correcta.

Se dice que las conformaciones en que los ángulos de torsión entre enlaces adyacentes son distintos a 60° tienen **tensión torsional**. Los enlaces eclipsados producen la mayor tensión torsional; los enlaces escalonados ninguna. Debido a que tres pares de enlaces eclipsados son responsables de 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) de la tensión torsional en el etano, es razonable asignar un "costo de energía" de 4 kJ/mol (1 kcal/mol) a cada par. En este capítulo se estudiarán causas adicionales de tensión en las moléculas, las cuales, junto con la tensión torsional, comprenden la **tensión estérica**.

Estérico se deriva de la palabra griega *stereos*: "sólido", y se refiere a los aspectos tridimensionales o espaciales de la química.

En principio, el etano tiene un número infinito de conformaciones que difieren sólo por incrementos diminutos en sus ángulos de torsión. La conformación escalonada no sólo es más estable que la eclipsada, además, es la más estable de todas las conformaciones; la eclipsada es la menos estable. La figura 3.4 muestra cómo cambia la energía potencial del etano en una rotación de 360° en torno al enlace carbono-carbono. Tres conformaciones eclipsadas equivalentes y tres conformaciones escalonadas equivalentes ocurren durante la rotación de 360°; las conformaciones eclipsadas aparecen en los puntos más altos en la curva (*máxima energía potencial*), las escalonadas en los más bajos (*mínima energía potencial*).

En cualquier instante, casi todas las moléculas están en conformaciones escalonadas; casi ninguna está en conformaciones eclipsadas.

PROBLEMA 3.1

Encontrar en la figura 3.4 las conformaciones en que los círculos rojos están *a*) oblicuos y *b*) anti.

Diagramas como los de la figura 3.4 ayudan a entender cómo cambia la energía potencial de un sistema durante un proceso. El proceso puede ser uno simple, como el que se describe aquí: rotación en torno a un enlace carbono-carbono. O podría ser más complicado; una reacción química, por ejemplo. Se verán a lo largo del texto aplicaciones de los diagramas de energía potencial en una variedad de procesos.

Enfoquemos la atención en una parte de la figura 3.4. La región que se encuentra entre el ángulo de torsión de 60° y el de 180° sigue la trayectoria de la conversión de una conformación escalonada de etano a la siguiente. Ambas conformaciones escalonadas son equivalentes e iguales en energía, pero para que una conformación escalonada llegue a la siguiente, prime-

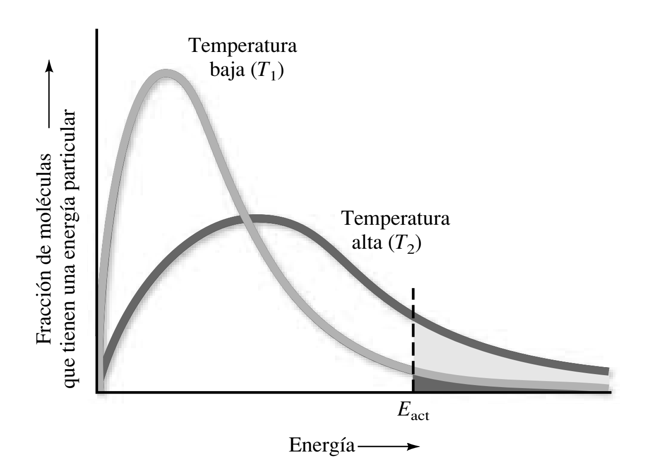


FIGURA 3.5 Distribución de energías. El número de moléculas con energía mayor que E_{act} a la temperatura T_1 se muestra como el área más oscura. A temperatura más alta T_2, la curva es más plana, y más moléculas tienen energía mayor que E_{act}.

ro debe pasar por una conformación eclipsada y necesita ganar 12 kJ/mol (2.9 kcal/mol) de energía para alcanzarlo. Esta cantidad de energía es la **energía de activación (E_{act})** para el proceso. Las moléculas deben ganar energía a fin de experimentar una reacción química o, como en este caso, experimentar rotación en torno a un enlace carbono-carbono. La energía cinética (térmica) es absorbida por una molécula de las colisiones con otras moléculas y es transformada en energía potencial. Cuando la energía potencial excede la E_{act}, el arreglo inestable de átomos que existe en ese instante puede relajarse en una estructura más estable, liberando su exceso de energía potencial en colisiones con otras moléculas o con las paredes del recipiente. El punto de energía potencial máxima encontrado por los reactivos conforme avanzan a productos, se llama **estado de transición**. La conformación eclipsada es el estado de transición para la conversión de una conformación escalonada del etano a otra.

En ocasiones se hace referencia a la estructura que existe en el estado de transición como *estructura de transición* o *complejo activado.*

La rotación en torno a enlaces carbono-carbono es uno de los procesos más rápidos en química. Una de las formas en que puede describirse la velocidad de un proceso es considerando su *vida media*, que es el tiempo que tarda en reaccionar la mitad de las moléculas. Le toma menos de 10^{-6} s a la mitad de las moléculas en una muestra de etano pasar de una conformación escalonada a otra a 25°C.

Como en todos los procesos químicos, la velocidad de rotación en torno al enlace carbono-carbono aumenta con la temperatura. La razón de esto es evidente en la figura 3.5, donde puede verse que la mayoría de las moléculas en una muestra tiene energías que se agrupan alrededor de algún valor promedio; algunas tienen menos energía, y muy pocas tienen más. Sin embargo, sólo las moléculas con una energía potencial mayor que E_{act} pueden pasar por el estado de transición y continuar. El número de estas moléculas está representado por las áreas sombreadas bajo la curva en la figura 3.5. La curva de distribución de energía se aplana a temperaturas más altas, y una mayor proporción de moléculas tiene energías en que exceden la E_{act} a T_2 (más alta) que a T_1 (más baja). El efecto de la temperatura es bastante pronunciado; un incremento de sólo 10°C produce un aumento del doble o triple en la velocidad de un proceso químico típico.

3.2 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL BUTANO

El siguiente alcano que se examinará es el butano. En particular, se consideran las conformaciones relacionadas con la rotación en torno al enlace entre los dos carbonos centrales (CH_3CH_2—CH_2CH_3). A diferencia del etano, en el que las conformaciones escalonadas son equivalentes, en el butano se observan dos conformaciones escalonadas diferentes, que se muestran en la figura 3.6. Los grupos metilo son oblicuos entre sí en una, y anti en la otra. Ambas conformaciones son escalonadas, así que están libres de tensión torsional, pero dos de los hidrógenos del metilo de la conformación oblicua se encuentran a una distancia de 210 pm entre sí. Esta distancia es menor que la suma de sus radios de van der Waals (240 pm) y hay una fuerza de repulsión entre ellos. La desestabilización de una molécula que resulta cuando dos de sus átomos están demasiado cercanos uno del otro se llama **tensión de van der Waals**, o **impedimento estérico**, y contribuye a la tensión estérica total. En el caso del butano, la tensión

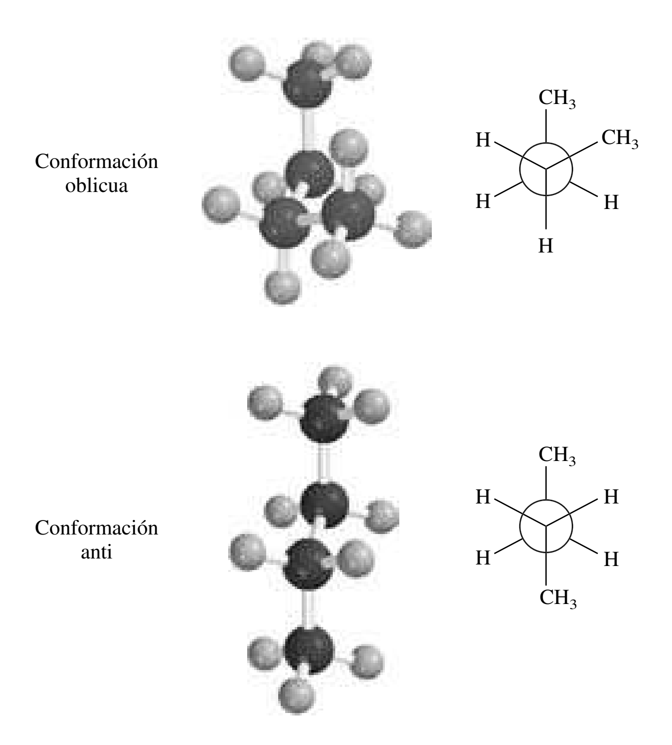


FIGURA 3.6 Las conformaciones oblicua y anti del butano mostradas con modelos de esferas y barras (*izquierda*) y con proyecciones de Newman (*derecha*). La conformación oblicua es menos estable que la anti debido a la tensión de van der Waals entre los grupos metilo.

de van der Waals hace a la conformación oblicua aproximadamente 3.3 kJ/mol (0.8 kcal/mol) menos estable que la anti.

La figura 3.7 ilustra las relaciones de energía potencial entre las diversas conformaciones del butano. Las conformaciones escalonadas son más estables que las eclipsadas. En cualquier instante, casi todas las moléculas existen en conformaciones escalonadas, y están presentes más en la conformación anti que en la oblicua. El punto de energía potencial máxima se encuentra unos 25 kJ/mol (6.1 kcal/mol) sobre la conformación anti. La tensión total en esta estructura se divide aproximadamente por igual entre la tensión torsional asociada con tres pares de enla-

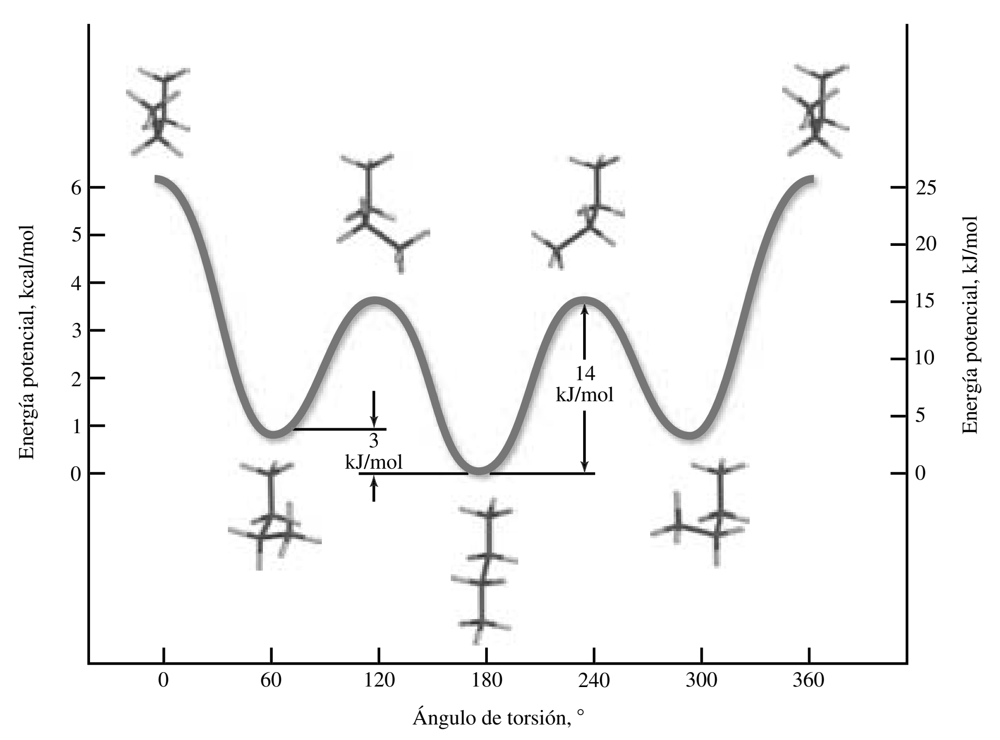


FIGURA 3.7 Diagrama de energía potencial para la rotación en torno al enlace central carbono-carbono en el butano.

ces eclipsados (12 kJ/mol; 2.9 kcal/mol) y la tensión de van der Waals entre los grupos metilo eclipsados.

PROBLEMA 3.2

Esboce un diagrama de energía potencial para la rotación en torno a un enlace carbono-carbono en el propano. Identifique cada máximo y mínimo de energía potencial con una fórmula estructural que muestre la conformación del propano en ese punto. ¿El diagrama se parece más al del etano o al del butano? ¿Puede esperar que la energía de activación para la rotación del enlace en el propano sea mayor o menor que la del etano?, ¿que la del butano?

Mecánica molecular aplicada a los alcanos y los cicloalcanos

De las numerosas aplicaciones de la tecnología de cómputo en la química, una que ha sido recibida con entusiasmo por los químicos orgánicos examina la estructura molecular desde una perspectiva similar a la de manipular modelos moleculares, pero con una dimensión cuantitativa adicional. La *mecánica molecular* es un método computacional que permite evaluar la estabilidad de una molécula al comparar características seleccionadas de su estructura con las de estándares ideales "sin tensión". La mecánica molecular no intenta explicar por qué el radio de van der Waals del hidrógeno es 120 pm, por qué los ángulos de enlace en el metano son 109.5°, por qué la distancia del enlace C—C en el etano es 153 pm o por qué la conformación escalonada del etano es 12 kJ/mol más estable que la eclipsada, pero en cambio usa éstas y otras observaciones experimentales como puntos de referencia para comparar las características correspondientes de otras sustancias.

Si se supone que hay ciertos valores "ideales" para los ángulos de enlace, las distancias de enlace, etc., resulta que las desviaciones de estos valores ideales desestabilizarán una estructura particular e incrementarán su energía potencial. Este incremento en la energía potencial se conoce como **energía de tensión** de la estructura. Otros términos para este incremento incluyen **energía estérica** y **tensión estérica**. Desde el punto de vista aritmético, la energía de tensión total (E_s) de un alcano o cicloalcano puede considerarse como

$$E_s = E_{\text{distorsión del enlace}} + E_{\text{ángulo de flexión}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{van der Waals}}$$

donde

$E_{\text{distorsión del enlace}}$ es la tensión que resulta cuando las distancias de los enlaces C—C y C—H están distorsionadas de sus valores ideales de 153 pm y 111 pm, respectivamente.

$E_{\text{ángulo de flexión}}$ es la tensión que resulta de la expansión o contracción de ángulos de enlace respecto de los valores normales de 109.5° para el carbono con hibridación sp^3.

$E_{\text{torsional}}$ es la tensión que resulta de la desviación de los ángulos de torsión de su relación escalonada estable.

$E_{\text{van der Waals}}$ es la tensión que resulta de "interacciones no enlazadas".

Las interacciones no enlazadas son las fuerzas entre átomos que no están unidos entre sí; pueden ser de atracción o de repulsión. Con frecuencia sucede que la forma de una molécula puede causar que dos átomos estén cerca en el espacio aun cuando estén separados entre sí por muchos enlaces. Las interacciones dipolo inducido-dipolo inducido hacen que las fuerzas de van der Waals en los alcanos sean débilmente atractivas en la mayoría de las distancias, pero cuando dos átomos están más cerca entre sí que la suma de sus radios de van der Waals, las fuerzas de repulsión núcleo-núcleo y electrón-electrón entre las moléculas dominan el término $E_{\text{van der Waals}}$. La desestabilización resultante se llama tensión de van der Waals.

En su nivel más básico, separar la tensión total de una estructura en sus componentes es un ejercicio cualitativo. Por ejemplo, un modelo trazado en computadora de la conformación eclipsada del butano usando ángulos de enlace y distancias de enlace ideales (figura 3.8) revela que dos pares de hidrógenos están separados por una distancia de sólo 175 pm, un valor considerablemente menor que la suma de sus radios de van der Waals (2 × 120 pm = 240 pm). Por tanto, esta conformación está desestabilizada no sólo por la tensión torsional asociada con sus enlaces eclipsados, sino también por tensión de van der Waals.

En niveles superiores, la mecánica molecular se aplica en forma cuantitativa en cálculos de energía de tensión. Cada componente de tensión se describe por separado por una expresión matemática desarrollada y refinada de modo que dé soluciones que correspondan a observaciones experimentales para moléculas de referencia. Estas expresiones derivadas y probadas en forma empírica se usan luego para calcular la estructura más estable de una sustancia. Las diversas características estructurales son interdependientes; la tensión de van der Waals, por ejemplo, podría disminuirse a expensas de introducir algo de tensión angular, tensión torsional, o ambas. El programa de computadora busca la combinación de ángulos de enlace, distancias, ángulos de torsión e interacciones no enlazadas que dan a la molécula la menor tensión total. Este procedimiento se llama *minimización de energía de tensión* y se basa en la noción de sentido común de que la estructura más estable es la que tiene la menor tensión.

El primer programa de mecánica molecular usado en forma amplia fue desarrollado por el profesor N. L. Allinger de la Uni-

(*continúa*)

(*continuación*)

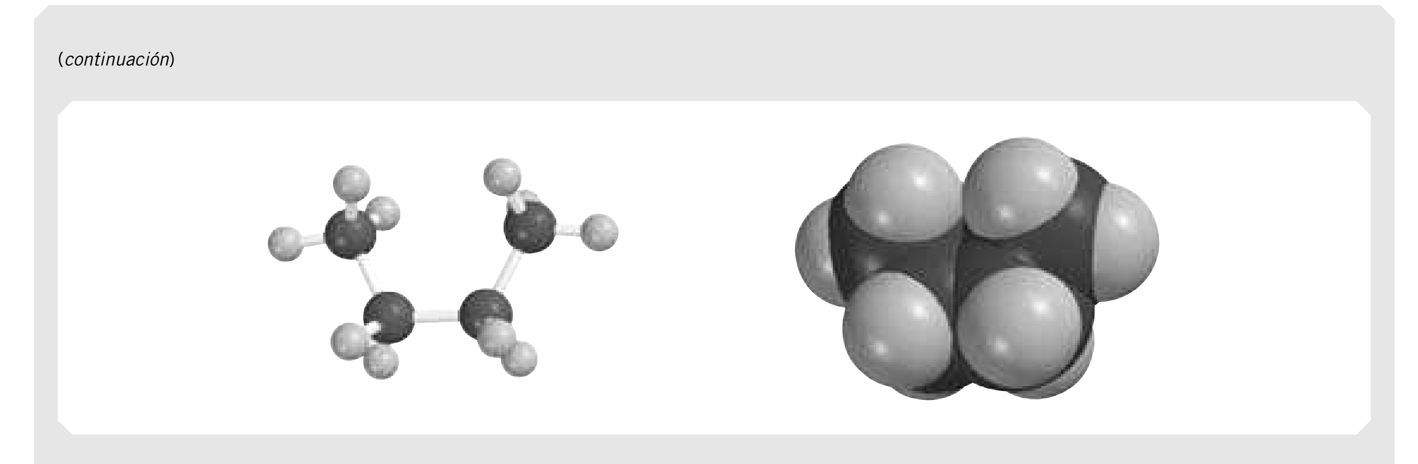


FIGURA 3.8 Modelos de esferas y barras, y espacial de la conformación metilo-metilo eclipsada del butano.

versidad de Georgia, y era conocido en sus diversas versiones como *MM2*, *MM3*, etc. Se han perfeccionado al grado que muchas características estructurales pueden calcularse con más facilidad y más precisión de lo que pueden medirse de manera experimental.

En otro tiempo se requerían minicomputadoras y estaciones de trabajo, ahora se dispone de muchos programas de mecánica molecular para computadoras personales. La información que pueden proporcionar los cálculos de energía de tensión es tan útil que la mecánica molecular ya no se considera como una novedad, sino más bien como una herramienta más para ser usada por el químico orgánico profesional. Se les han unido programas que calculan las energías de las conformaciones por métodos de orbitales moleculares.

3.3 CONFORMACIONES DE ALCANOS SUPERIORES

Los alcanos superiores que tienen cadenas de carbono no ramificadas son, como el butano, más estables en sus conformaciones todo anti. La diferencia de energía entre las conformaciones oblicua y anti es similar a la del butano, y cantidades considerables de la conformación oblicua están presentes en alcanos líquidos a 25°C. Al describir las conformaciones de alcanos superiores, con frecuencia es más útil observarlas de perfil que por el extremo, como en la proyección de Newman. Vistas desde esta perspectiva, las conformaciones más estables del pentano y el hexano tienen su “esqueleto” de carbonos ordenados en zigzag, como se muestra en la figura 3.9. Todos los enlaces están escalonados y las cadenas se caracterizan por arreglos anti de las unidades C—C—C—C.

3.4 LA FORMA DE LOS CICLOALCANOS: ¿PLANA O NO PLANA?

Durante el siglo XIX se creía en forma extensa, de manera incorrecta como se verá pronto, que los anillos de los cicloalcanos eran planos. Uno de los principales defensores de esta opinión fue el químico alemán Adolf von Baeyer, quien señaló que los compuestos que contienen ani-

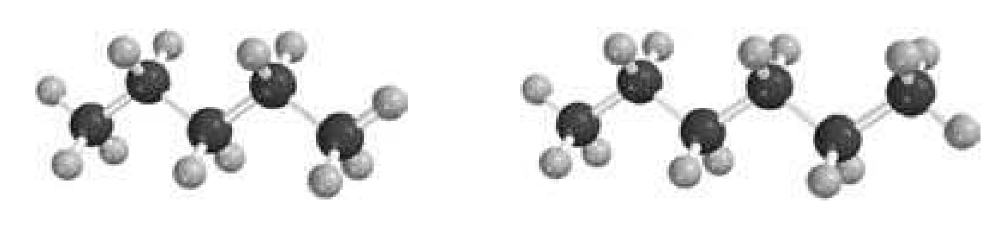


FIGURA 3.9 Modelos de esferas y barras del pentano y el hexano en sus conformaciones todo anti (zigzag).

llos diferentes a los basados en el ciclopentano y el ciclohexano rara vez se encuentran en la naturaleza y son difíciles de sintetizar. Baeyer vinculó ambas observaciones con la estabilidad de los cicloalcanos, y sugirió que se relacionaba con la cercanía de los ángulos de los anillos planos con el valor tetraédrico de 109.5°. Por ejemplo, el ángulo de enlace de 60° del ciclopropano y los ángulos de enlace de 90° de un anillo plano de ciclobutano son mucho más pequeños que el ángulo tetraédrico de 109.5°. Baeyer sugirió que los anillos de tres y cuatro miembros sufrían lo que ahora se conoce como tensión angular. La **tensión angular** es aquella que tiene una molécula debido a que uno o más de sus ángulos de enlace se desvían del valor ideal; en el caso de los alcanos, el valor ideal es 109.5°.

De acuerdo con Baeyer, el ciclopentano debería ser el más estable de todos los cicloalcanos porque los ángulos del anillo de un pentágono plano, 108°, están más cerca del ángulo tetraédrico que los de cualquier otro cicloalcano. Una predicción de la *teoría de las tensiones de Baeyer* es que los cicloalcanos mayores que el ciclopentano deberían tener cada vez más tensión y ser en forma correspondiente menos estables. Los ángulos de un hexágono regular son 120°, y los ángulos de polígonos más grandes se desvían cada vez más del ángulo tetraédrico ideal.

Mejor conocido ahora por su teoría incorrecta de que los cicloalcanos eran planos, Baeyer también logró avances notables en la química de los colorantes orgánicos, como el índigo, y se le otorgó el premio Nobel de Química en 1905 por su trabajo en esa área.

Algunas de las inconsistencias en la teoría de las tensiones de Baeyer se hacen evidentes cuando se usan los calores de combustión (tabla 3.1) para demostrar las energías relativas de los cicloalcanos. La columna más importante en la tabla es el calor de combustión por grupo metileno (CH_2). Debido a que todos los cicloalcanos tienen fórmulas moleculares del tipo C_nH_{2n}, dividir el calor de combustión entre n permite la comparación directa del tamaño del anillo y la energía potencial. El ciclopropano tiene el calor de combustión más alto por grupo metileno, lo cual es consistente con la idea de que su energía potencial es elevada por la tensión angular. El ciclobutano tiene menor tensión angular en cada uno de sus átomos de carbono y un calor de combustión inferior por grupo metileno. El ciclopentano, como se esperaba, tiene un valor aun menor. Observe, sin embargo, que contrario a la predicción de la teoría de las tensiones de Baeyer, el ciclohexano tiene un calor de combustión menor por grupo metileno que el ciclopentano. Si la tensión angular fuera mayor en el ciclohexano que en el ciclopentano, se habría observado lo opuesto.

Además, los calores de combustión por grupo metileno de anillos muy grandes son todos más o menos iguales al del ciclohexano. En lugar de elevarse debido a un incremento en la tensión angular en anillos grandes, el calor de combustión por grupo metileno permanece constante a aproximadamente 653 kJ/mol (156 kcal/mol), el valor citado en la sección 2.18 como la diferencia entre miembros sucesivos de la serie homóloga de los alcanos. Se concluye, por con-

TABLA 3.1 Calores de combustión ($-\Delta H°$) de los cicloalcanos

Cicloalcano	Número de grupos CH_2	Calor de combustión kJ/mol	Calor de combustión (kcal/mol)	Calor de combustión por grupo CH_2 kJ/mol	Calor de combustión por grupo CH_2 (kcal/mol)
Ciclopropano	3	2 091	(499.8)	697	(166.6)
Ciclobutano	4	2 721	(650.3)	681	(162.7)
Ciclopentano	5	3 291	(786.6)	658	(157.3)
Ciclohexano	6	3 920	(936.8)	653	(156.0)
Cicloheptano	7	4 599	(1 099.2)	657	(157.0)
Ciclooctano	8	5 267	(1 258.8)	658	(157.3)
Ciclononano	9	5 933	(1 418.0)	659	(157.5)
Ciclodecano	10	6 587	(1 574.3)	659	(157.5)
Cicloundecano	11	7 237	(1 729.8)	658	(157.3)
Ciclododecano	12	7 845	(1 875.1)	654	(156.3)
Ciclotetradecano	14	9 139	(2 184.2)	653	(156.0)
Ciclohexadecano	16	10 466	(2 501.4)	654	(156.3)

siguiente, que los ángulos de enlace de los cicloalcanos grandes no son muy diferentes de los ángulos de enlace de los alcanos en sí. La predicción de la teoría de las tensiones de Baeyer de que la tensión angular aumenta en forma constante con el tamaño del anillo ha sido objetada por los datos experimentales.

La teoría de las tensiones de Baeyer es útil en la identificación de la tensión angular como un efecto desestabilizador; no obstante, su defecto fundamental es suponer que los anillos de los cicloalcanos son planos. *Con la excepción del ciclopropano, los cicloalcanos no son planos*. Las secciones 3.5-3.13 describen las formas de los cicloalcanos. Se comenzará con el ciclopropano.

3.5 ANILLOS PEQUEÑOS: CICLOPROPANO Y CICLOBUTANO

El análisis conformacional es mucho más simple en el ciclopropano que en cualquier otro cicloalcano. Los tres átomos de carbono del ciclopropano forman, por necesidad geométrica, un plano, y la rotación alrededor de sus enlaces carbono-carbono es imposible. Se vio en la sección 3.4, cómo la tensión angular en el ciclopropano conduce a un calor de combustión anormalmente grande. Ahora se estudiará el ciclopropano con más detalle para ver cómo el modelo de enlace de hibridación orbital puede adaptarse a moléculas de geometría inusual.

Los fuertes enlaces σ sp^3-sp^3 no son posibles para el ciclopropano, debido a que los ángulos de enlace de 60° del anillo no permiten que los orbitales queden alineados en forma apropiada para un traslape efectivo (figura 3.10). El traslape menos efectivo que ocurre conduce a lo que los químicos conocen como enlaces "curvos". La densidad electrónica en los enlaces carbono-carbono de ciclopropano no se encuentra a lo largo del eje internuclear sino que se distribuye a lo largo de un arco entre los dos átomos de carbono. Los enlaces del anillo del ciclopropano son más débiles que otros enlaces σ carbono-carbono.

Conforme a la descripción del "enlace curvo" de la figura 3.10, la distancia del enlace carbono-carbono en el ciclopropano (151 pm) es ligeramente más corta que la del etano (153 pm) y el ciclohexano (154 pm). Los valores calculados con modelos moleculares reproducen estos valores experimentales.

Además de la tensión angular, el ciclopropano está desestabilizado por la tensión torsional. Cada enlace C—H del ciclopropano es eclipsado con otros dos.

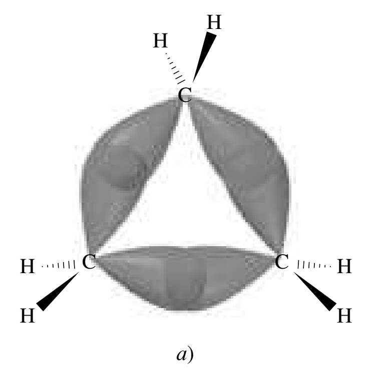


Todos los pares de enlaces adyacentes están eclipsados

El ciclobutano tiene menos tensión angular que el ciclopropano y puede reducir la tensión torsional de la geometría plana adoptando la conformación "plegada" no plana mostrada en la figura 3.11.

PROBLEMA 3.3

Los calores de combustión del etilciclopropano y el metilciclobutano se han medido como 3 352 y 3 384 kJ/mol (801.2 y 808.8 kcal/mol). Asigne el calor de combustión correcto a cada isómero.



a)



b)

FIGURA 3.10 "Enlaces curvos" en el ciclopropano. *a*) Los orbitales implicados en la formación del enlace carbono-carbono se traslapan en una región que está desplazada del eje internuclear. *b*) Las tres áreas de mayor potencial electrostático negativo (rojo) corresponden a las predichas por la descripción del enlace curvo. (Vea sección a color, p. C-5.)



FIGURA 3.11 Conformación no plana ("plegada") del ciclobutano. La conformación no plana evita el eclipsamiento de enlaces en carbonos adyacentes que caracterizan a la conformación plana.

3.6 CICLOPENTANO

La tensión angular en la conformación plana del ciclopentano es relativamente pequeña porque los ángulos de 108° de un pentágono regular no son muy diferentes de los ángulos de enlace normales de 109.5° del carbono con hibridación sp^3. La tensión torsional, sin embargo, es considerable, debido a que cinco enlaces están eclipsados en la cara superior del anillo, y otro conjunto de cinco están eclipsados en la cara inferior (figura 3.12*a*). Algo de esta tensión torsional, pero no toda, es liberada en conformaciones no planas. Dos conformaciones no planas del ciclopentano, la de **sobre** (figura 3.12*b*) y la de **semisilla** (figura 3.12*c*) tienen energía similar.

Los enlaces C—H vecinos están eclipsados en cualquier cicloalcano plano. Por tanto, todas las conformaciones planas están desestabilizadas por la tensión torsional.

En la conformación de sobre, cuatro de los átomos de carbono están en el mismo plano. El quinto carbono está fuera del plano de los otros cuatro. Hay tres carbonos en el mismo plano en la conformación de semisilla, con un átomo de carbono desplazado por encima del plano y otro debajo de él. Tanto en la conformación de sobre como en la de semisilla, los carbonos en el plano y fuera del plano intercambian las posiciones con rapidez. El equilibrio entre las conformaciones de ciclopentano es muy rápido y ocurre a velocidades similares a las de rotación en torno al enlace carbono-carbono del etano.

3.7 CONFORMACIONES DEL CICLOHEXANO

La evidencia experimental que indicaba que los anillos de seis miembros no son planos comenzó a acumularse en la década de 1920. Con el tiempo, Odd Hassel, de la Universidad de Oslo estableció que la conformación más estable del ciclohexano tiene la forma que se muestra en la figura 3.13. Ésta se llama conformación de **silla**. Con ángulos de enlace C—C—C de 111°, la conformación de silla está casi libre de tensión angular. Todos sus enlaces están escalonados, lo que la hace también libre de tensión torsional. El arreglo escalonado de enlaces en la conformación de silla del ciclohexano es evidente en una proyección estilo Newman.

Hassel compartió el premio Nobel de Química en 1969 con sir Derek Barton del Colegio Imperial (Londres). Barton demostró cómo los resultados estructurales de Hassel podían extenderse a un análisis de los efectos conformacionales en la reactividad química.

H H
H CH_2 H
H CH_2 H
H H

Arreglo escalonado de enlaces en la conformación de silla del ciclohexano

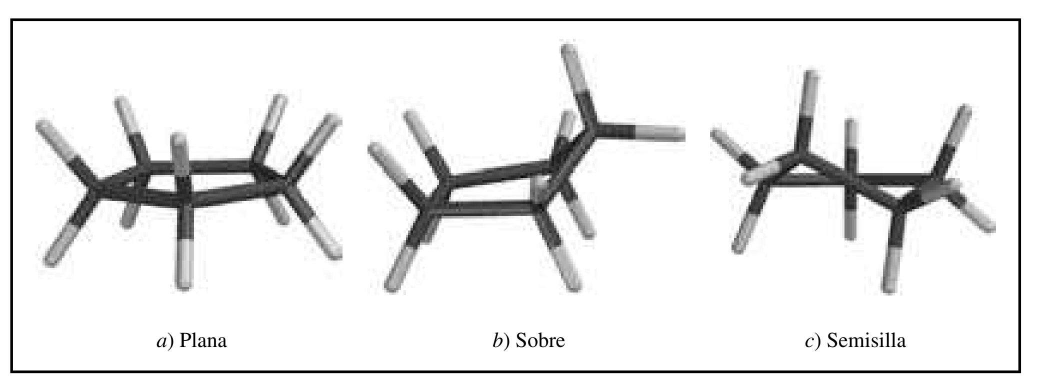


FIGURA 3.12 Las conformaciones *a*) plana, *b*) de sobre y *c*) de semisilla del ciclopentano.

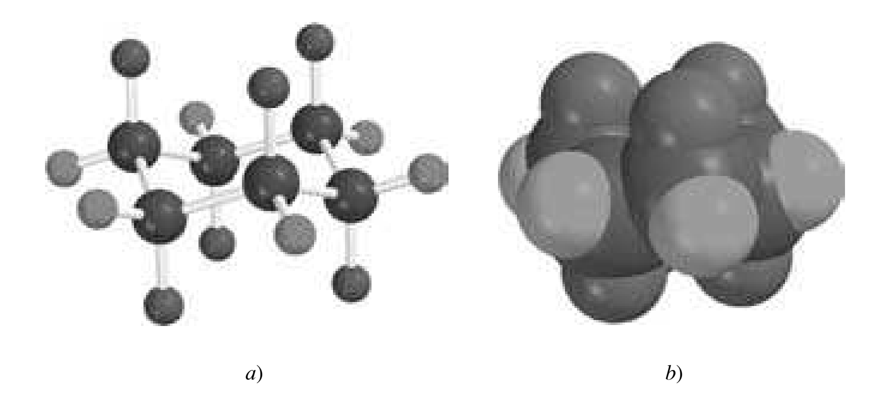


FIGURA 3.13 *a*) Modelo de esferas y barras, y *b*) modelo espacial de la conformación de silla del ciclohexano.

Una segunda conformación no plana, pero mucho menos estable, llamada de **bote** se muestra en la figura 3.14. Como la de silla, la conformación en bote tiene ángulos de enlace que son aproximadamente tetraédricos y está relativamente libre de tensión angular. Sin embargo, está desestabilizada por la tensión torsional asociada con los enlaces eclipsados de cuatro de sus carbonos. La cercanía de los dos hidrógenos en "asta de bandera", que se muestran en la figura 3.14, contribuye también con una pequeña cantidad de tensión de van der Waals. Ambas fuentes de tensión son reducidas por rotación en torno al enlace carbono-carbono para lograr la conformación ligeramente más estable de **bote torcido**, o **bote sesgado** (figura 3.15).

Las fuentes de tensión en la conformación de bote se exponen con detalle en el ejemplar de marzo de 2000 del *Journal of Chemical Education*, p. 332.

Las diversas conformaciones del ciclohexano están en equilibrio rápido entre sí, pero en cualquier momento casi todas las moléculas existen en la conformación de silla. Menos de cinco moléculas por 100 000 están presentes en la conformación en bote torcido a 25°C. Por tanto, la siguiente exposición del análisis conformacional del ciclohexano se centra en forma exclusiva en la conformación de silla.

3.8 ENLACES AXIALES Y ECUATORIALES EN EL CICLOHEXANO

Uno de los hallazgos más importantes que provino de los estudios conformacionales del ciclohexano es que sus 12 átomos de hidrógeno pueden dividirse en dos grupos, como se muestra en la figura 3.16. Seis de los hidrógenos, llamados hidrógenos **axiales**, tienen sus enlaces paralelos a un eje vertical que pasa por el centro del anillo. Estos enlaces axiales se dirigen en forma alternada hacia arriba y hacia abajo en carbonos adyacentes. El segundo conjunto de seis hidrógenos, llamados hidrógenos **ecuatoriales**, se localizan aproximadamente hacia el ecuador de la molécula. Observe que los cuatro enlaces para cada carbono están ordenados en forma tetraédrica, consistente con una hibridación sp^3 del carbono.

Las características conformacionales de los anillos de seis miembros son fundamentales para la química orgánica, así que es esencial tener una comprensión clara de las propiedades

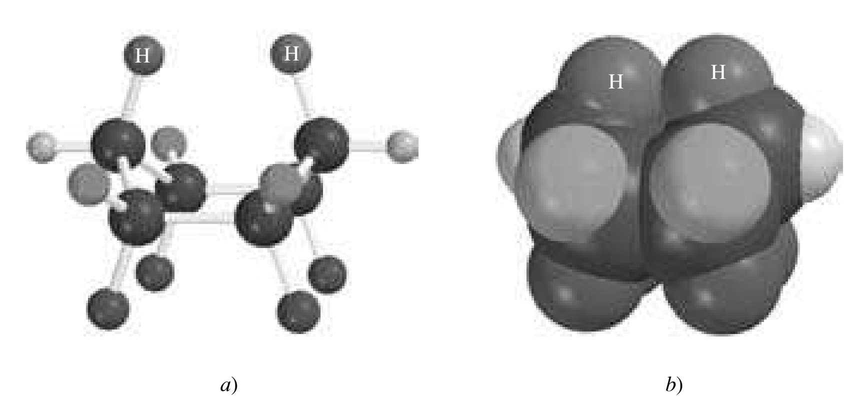


FIGURA 3.14 *a*) Modelo de esferas y barras, y *b*) modelo espacial de la conformación de bote del ciclohexano. La tensión torsional de los enlaces eclipsados y la tensión de van der Waals que implica a los hidrógenos en "asta de bandera" (señalados) hacen que el bote sea menos estable que la silla.

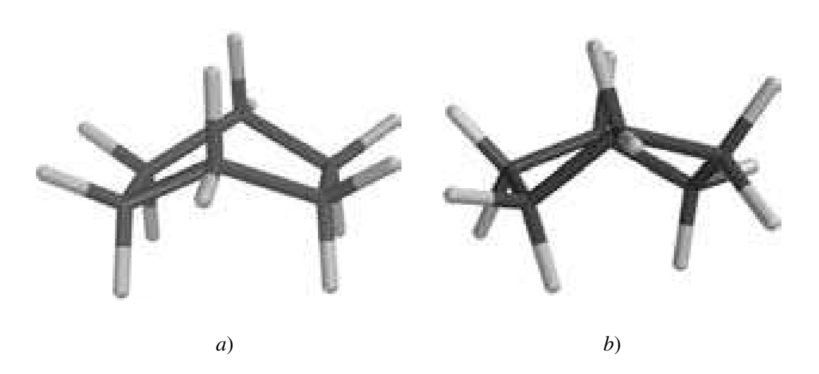


FIGURA 3.15 Conformaciones *a*) de bote y *b*) de bote sesgado del ciclohexano. Parte de la tensión torsional en el bote es liberada por la rotación en torno a los enlaces C—C al pasar al bote sesgado. Este movimiento también provoca que los hidrógenos en asta de bandera se alejen entre sí, reduciendo la tensión de van der Waals entre ellos.

direccionales de los enlaces axiales y ecuatoriales y poder representarlas con precisión. La figura 3.17 ofrece una guía para el dibujo de los anillos del ciclohexano en forma de silla.

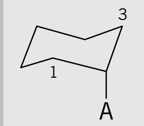
No es accidental que las secciones de los dibujos del ciclohexano en forma de silla se parezcan a las proyecciones en caballete de las conformaciones escalonadas de los alcanos. Las mismas relaciones espaciales vistas en los alcanos se conservan en los sustituyentes de un anillo de seis miembros. En la estructura

A, X, Y, B — (Los carbonos sustituidos tienen el arreglo espacial que se muestra) — A, X, Y, B

los sustituyentes A y B son anti entre sí, y las otras relaciones, A y Y; X y Y; lo mismo que X y B, son oblicuas.

PROBLEMA 3.4

Dada la siguiente estructura parcial, agregue un sustituyente X en C-1 de modo que satisfaga el requerimiento estereoquímico indicado. Puede resultarle útil construir un modelo molecular como referencia.



a) Anti a A
b) Oblicua a A
c) Anti a C-3
d) Oblicua a C-3

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Para que sea anti a A, el sustituyente X debe ser axial. Las líneas grises en el dibujo muestran que el ángulo de torsión A—C—C—X es de 180°.

X, 1, A

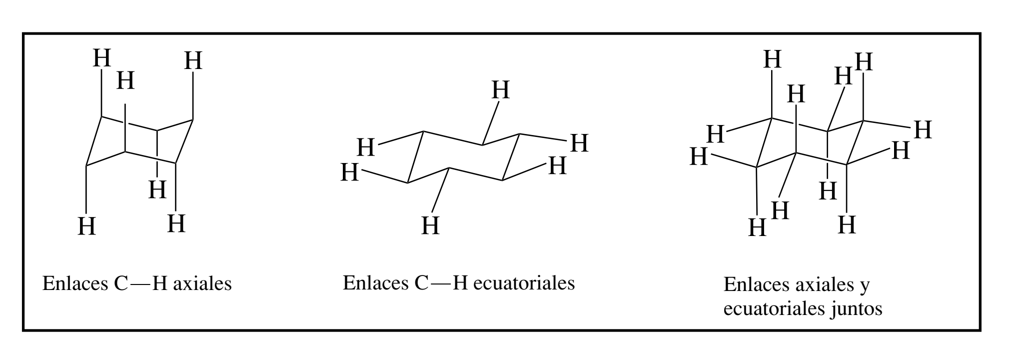
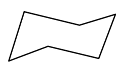


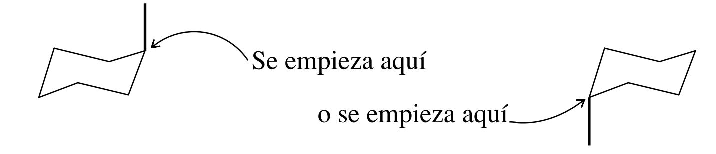
FIGURA 3.16 Enlaces axiales y ecuatoriales en el ciclohexano.

FIGURA 3.17 Una guía para representar las orientaciones de los enlaces en la conformación de silla del ciclohexano.

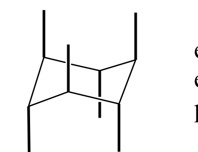
1. Se comienza con la conformación de silla del ciclohexano.



2. Se dibujan los enlaces axiales antes que los ecuatoriales, alternando su dirección en átomos adyacentes. Se debe empezar siempre por colocar un enlace axial "hacia arriba" en el carbono que apunta hacia arriba o "hacia abajo" en el carbono que apunta hacia abajo.

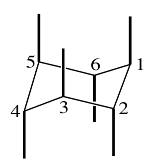


Luego se alterna para formar

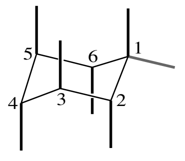


en el que todos los enlaces axiales son paralelos entre sí

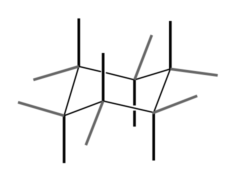
3. Se colocan los enlaces ecuatoriales de modo que se aproximen a un arreglo tetraédrico de los enlaces a cada carbono. El enlace ecuatorial de cada carbono deberá ser paralelo a los enlaces del anillo de sus dos carbonos vecinos más cercanos.



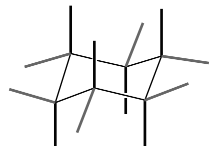
Se coloca el enlace ecuatorial en C-1 de modo que sea paralelo a los enlaces entre C-2 y C-3 y entre C-5 y C-6.



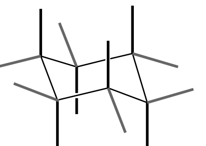
Seguir este patrón da el conjunto completo de enlaces ecuatoriales.



4. Practicar el dibujo de las sillas del ciclohexano orientadas en cualquier dirección.



y



3.9 INVERSIÓN DE LA CONFORMACIÓN EN EL CICLOHEXANO (MOVILIDAD DEL ANILLO)

Se ha visto que los alcanos no están fijos en una sola conformación. La rotación en torno al enlace carbono-carbono central en el butano ocurre con rapidez, interconvirtiendo las conformaciones anti y oblicua. El ciclohexano, también, tiene movilidad desde el punto de vista con-

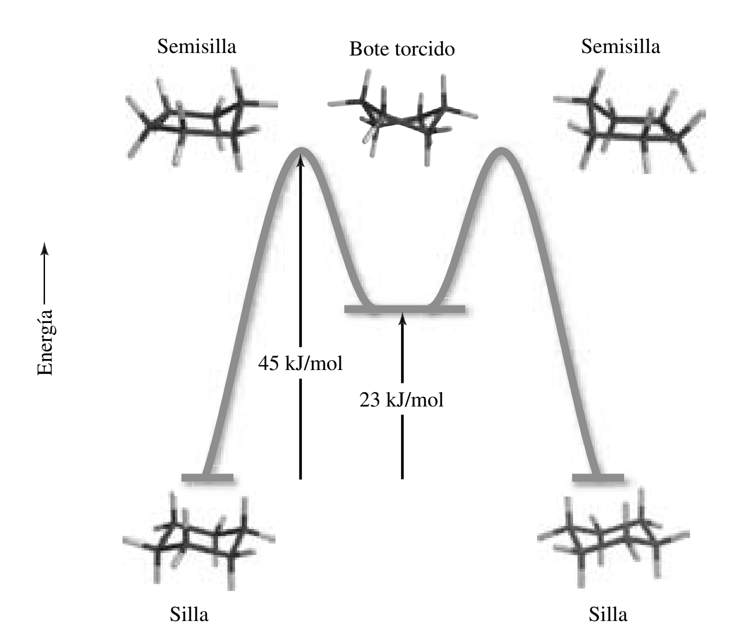


FIGURA 3.18 Diagrama de energía que muestra la interconversión de varias conformaciones de ciclohexano.

formacional. A través de un proceso conocido como **inversión del anillo**, **interconversión silla-silla** o, de manera más simple, **movilidad del anillo**, una conformación de silla se convierte en la otra silla.

Puede encontrarse una exposición más detallada de la inversión del anillo de ciclohexano en el ejemplar de julio de 1997 del *Journal of Chemical Education,* pp. 813-814.

La energía de activación para la inversión del anillo de ciclohexano es 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol). Es un proceso muy rápido con una vida media de alrededor de 10^{-5} s a 25°C.

En la figura 3.18 se muestra un diagrama de energía potencial para la inversión del anillo de ciclohexano. En el primer paso la conformación de silla se convierte en una de bote torcido, la cual luego conduce a la silla invertida en el segundo paso. La conformación en bote torcido es un *intermediario* en el proceso de inversión del anillo. A diferencia de un estado de transición, un **intermediario** no es un máximo de energía potencial sino un mínimo local en el perfil de energía potencial.

El resultado más importante de la inversión del anillo es que cualquier sustituyente que sea axial en la conformación de silla original se vuelve ecuatorial en la otra forma de silla y viceversa.

muy rápido

X axial; Y ecuatorial   X ecuatorial; Y axial

Las consecuencias de este punto se desarrollan para diversos derivados del ciclohexano monosustituidos en la siguiente sección, comenzando con el metilciclohexano.

3.10 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS CICLOHEXANOS MONOSUSTITUIDOS

La inversión del anillo en el metilciclohexano difiere de la del ciclohexano en que las dos conformaciones de silla no son equivalentes. En una silla el grupo metilo es axial; en la otra es ecuatorial. A temperatura ambiente, aproximadamente 95% de las moléculas de metilciclohexe-

xano están en la conformación de silla que tiene el grupo metilo ecuatorial, mientras sólo 5% de las moléculas tiene el grupo metilo axial.

CH_3 H muy rápido CH_3 H

5% 95%

Para una exposición de estas relaciones vea en esta sección el recuadro titulado *Entalpía, energía libre y constante de equilibrio.*

Cuando dos conformaciones de una molécula están en equilibrio entre sí, predomina la de menor energía libre. ¿Por qué el metilciclohexano ecuatorial es más estable que el metilciclohexano axial?

Un grupo metilo está menos impedido cuando es ecuatorial que cuando es axial. Uno de los hidrógenos de un grupo metilo axial está a una distancia de 190-200 pm de los hidrógenos axiales en C-3 y C-5. Esta distancia es menor que la suma de los radios de van der Waals de dos hidrógenos (240 pm) y causa tensión de van der Waals en la conformación axial. Cuando el grupo metilo es ecuatorial, no experimenta impedimento significativo.

Tensión de van der Waals entre el hidrógeno del CH_3 axial y los hidrógenos axiales en C-3 y C-5

Tensión de van der Waals menor entre el hidrógeno en C-1 y los hidrógenos axiales en C-3 y C-5

La mayor estabilidad de un grupo metilo ecuatorial, comparada con uno axial, es otro ejemplo de un *efecto estérico* (sección 3.2). Se dice que un sustituyente axial está impedido debido a las **repulsiones 1,3-diaxiales** entre él y los otros dos sustituyentes axiales que están localizadas en el mismo lado del anillo.

PROBLEMA 3.5

Las siguientes preguntas se relacionan con el anillo de ciclohexano descrito en la conformación de silla mostrada.

a) ¿Un grupo metilo en C-6 que está “hacia abajo” es axial o ecuatorial?

b) ¿Un grupo metilo que está “hacia arriba” en C-1 es más o menos estable que un grupo metilo que está hacia arriba en C-4?

c) Coloque un grupo metilo en C-3 en su orientación más estable. ¿Está hacia arriba o hacia abajo?

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Primero se indican las propiedades direccionales de los enlaces de los carbonos del anillo. Un sustituyente está hacia abajo si está debajo del otro sustituyente del mismo átomo de carbono. Por tanto, un grupo metilo que está hacia abajo en C-6 es axial.

hacia arriba H CH_3 hacia abajo

Se puede relacionar la preferencia conformacional de un grupo metilo ecuatorial en el metilciclohexano con la conformación de un hidrocarburo acíclico que se comentó antes, el butano. Los enlaces con líneas más gruesas en las siguientes fórmulas estructurales trazan los patrones a través de cuatro carbonos, comenzando con un grupo metilo ecuatorial. El arreglo en zigzag descrito por cada patrón se parece a la conformación anti del butano.

H CH_3 H CH_3

Cuando el grupo metilo es axial, cada patrón se parece a la conformación oblicua del butano.

CH_3 H CH_3 H

Por tanto, desde el punto de vista cualitativo, la preferencia por un grupo metilo ecuatorial en el metilciclohexano es análoga a la preferencia por la conformación anti en el butano. Desde el punto de vista cuantitativo, dos unidades estructurales oblicuas parecidas al butano están presentes en el metilciclohexano axial que están ausentes en el metilciclohexano ecuatorial. Como se vio antes en la figura 3.7, la conformación anti del butano es 3.3 kJ/mol (0.8 kcal/mol) menor en energía que la oblicua. Por consiguiente, la diferencia de energía calculada entre las conformaciones ecuatorial y axial del metilciclohexano deberá ser el doble de eso, o 6.6 kJ/mol (1.6 kcal/mol). La diferencia, medida en forma experimental, de 7.1 kJ/mol (1.7 kcal/mol) está cerca de esta estimación. Esto permite ver que los mismos factores que rigen las conformaciones de los compuestos acíclicos también se aplican a los cíclicos. Lo que se conoce como repulsiones 1,3-diaxiales en los ciclohexanos sustituidos, en realidad son lo mismo que la tensión de van der Waals en las conformaciones oblicuas de los alcanos.

Otros ciclohexanos sustituidos son similares al metilciclohexano. Existen dos conformaciones de silla en equilibrio rápido, y aquella en que el sustituyente es ecuatorial es más estable. Las cantidades relativas de las dos conformaciones dependen del tamaño del sustituyente. El tamaño de un sustituyente, en el contexto de las conformaciones de ciclohexano, se relaciona con el grado de ramificación en el átomo unido al anillo. Un átomo sencillo, como un halógeno, no ocupa mucho espacio, y su preferencia por una orientación ecuatorial es menor que la de un grupo metilo.

Los halógenos F, Cl, Br e I no difieren mucho en su preferencia por la posición ecuatorial. Conforme aumenta el radio atómico en el orden F $<$ Cl $<$ Br $<$ I, también aumenta la distancia del enlace carbono-halógeno, y los dos efectos tienden a cancelarse.

F H $\rightleftharpoons$ F H

40% 60%

Un grupo alquilo ramificado como el isopropilo exhibe una mayor preferencia por la orientación ecuatorial que el metilo.

$CH(CH_3)_2$ H $\rightleftharpoons$ $CH(CH_3)_2$ H

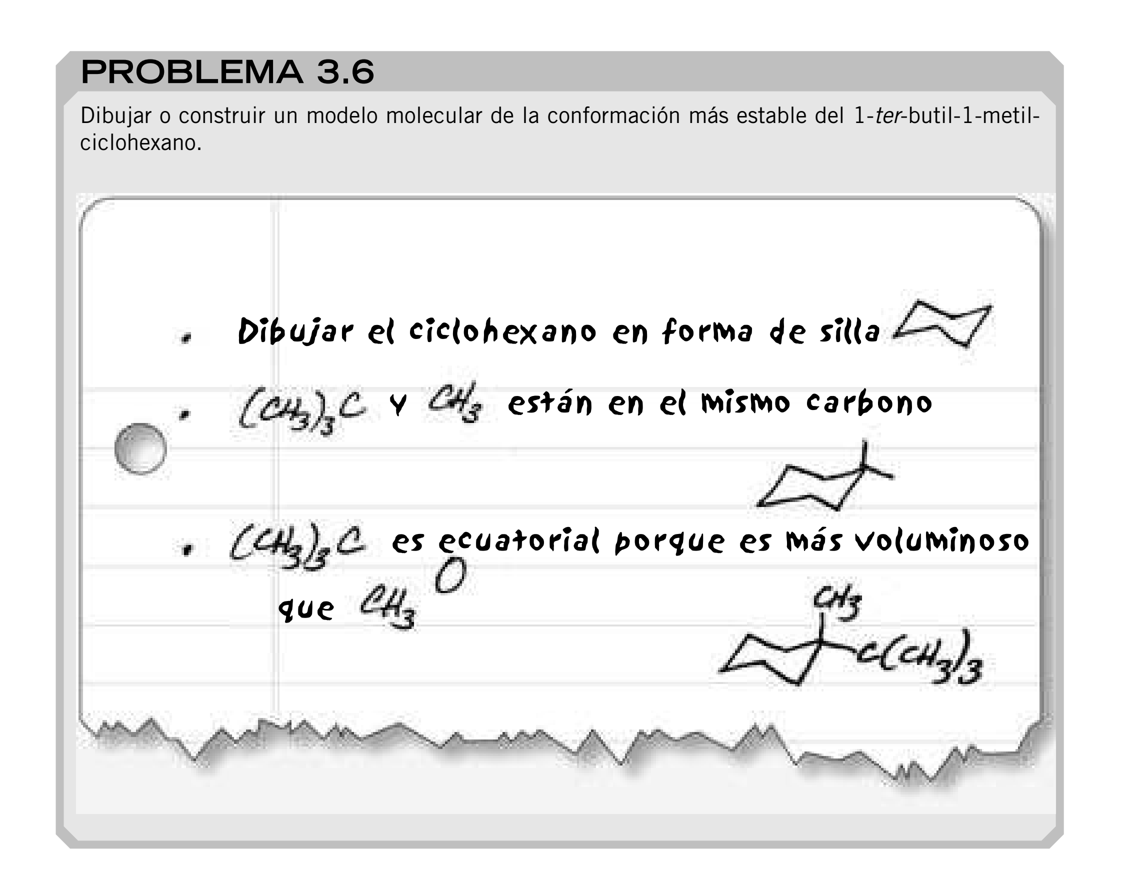
3% 97%

Los grupos muy ramificados, como el *ter*-butilo, comúnmente se describen como “voluminosos”.

Un grupo *ter*-butilo es tan grande que el *ter*-butilciclohexano existe casi por completo en la conformación en que el grupo *ter*-butilo es ecuatorial. La cantidad de *ter*-butilciclohexano axial presente es demasiado pequeña para poder medirse.

Menor que 0.01%
(Repulsiones 1,3-diaxiales serias que implican un grupo *ter*-butilo)

Mayor que 99.99%
(Disminución de la tensión de van der Waals)



3.11 CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS: ESTEREOISÓMEROS

Cuando un cicloalcano tiene dos sustituyentes en carbonos diferentes, grupos metilo, por ejemplo, estos sustituyentes pueden estar hacia el mismo lado o hacia lados opuestos del anillo. Cuando los sustituyentes están hacia el mismo lado, se dice que son ***cis*** entre sí; si están hacia lados opuestos, son ***trans*** entre sí. Ambos términos provienen del latín, *cis* significa “en este lado” y *trans* “a través”.

cis-1,2-Dimetilciclopropano

trans-1,2-Dimetilciclopropano

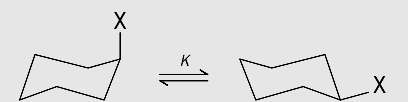
Entalpía, energía libre y constante de equilibrio

Una de las ecuaciones fundamentales de la termodinámica se refiere a los sistemas en equilibrio y relaciona la constante de equilibrio K con la diferencia en la **energía libre** estándar ($\Delta G°$) entre los productos y los reactivos.

$$\Delta G° = G°_{producto} - G°_{reactivos} = -RT \ln K$$

donde T es la temperatura absoluta en kelvin y la constante R es igual a 8.314 J/mol · K (1.99 cal/mol · K).

Para el equilibrio entre las conformaciones axial y ecuatorial de un ciclohexano monosustituido,



la constante de equilibrio está dada por la expresión

$$K = \frac{[\text{productos}]}{[\text{reactivos}]}$$

Al insertar los valores apropiados para R, T (298 K) y K se obtienen los valores de $\Delta G°$ enlistados en la siguiente tabla para los diversos sustituyentes expuestos en la sección 3.10.

La relación entre $\Delta G°$ y K se ilustra con el gráfico de la figura 3.19. Un valor más grande de K se asocia con una $\Delta G°$ más negativa.

La energía libre y la entalpía se relacionan por la expresión

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

donde $\Delta S°$ es la diferencia en *entropía* entre los productos y los reactivos. Un valor positivo de $\Delta S°$ se acompaña por un incremento en el desorden del sistema. Un término $T\Delta S°$ positivo conduce a una $\Delta G°$ que es más negativa que $\Delta H°$ y una K más grande de lo esperado con base sólo en consideraciones de entalpía. A la inversa, un valor negativo de $\Delta S°$ da una K más pequeña de lo esperado. En el caso del equilibrio conformacional entre las formas de silla de un ciclohexano sustituido, $\Delta S°$ está cerca de cero y $\Delta G°$ y $\Delta H°$ son aproximadamente iguales.

Sustituyente X	Porcentaje axial	Porcentaje ecuatorial	*K*	$\Delta G°_{298\ K}$ kJ/mol	(kcal/mol)
—F	40	60	1.5	−1.0	(−0.24)
$—CH_3$	5	95	19	−7.3	(−1.7)
$—CH(CH_3)_2$	3	97	32.3	−8.6	(−2.1)
$—C(CH_3)_3$	<0.01	>99.99	>9 999	−22.8	(−5.5)

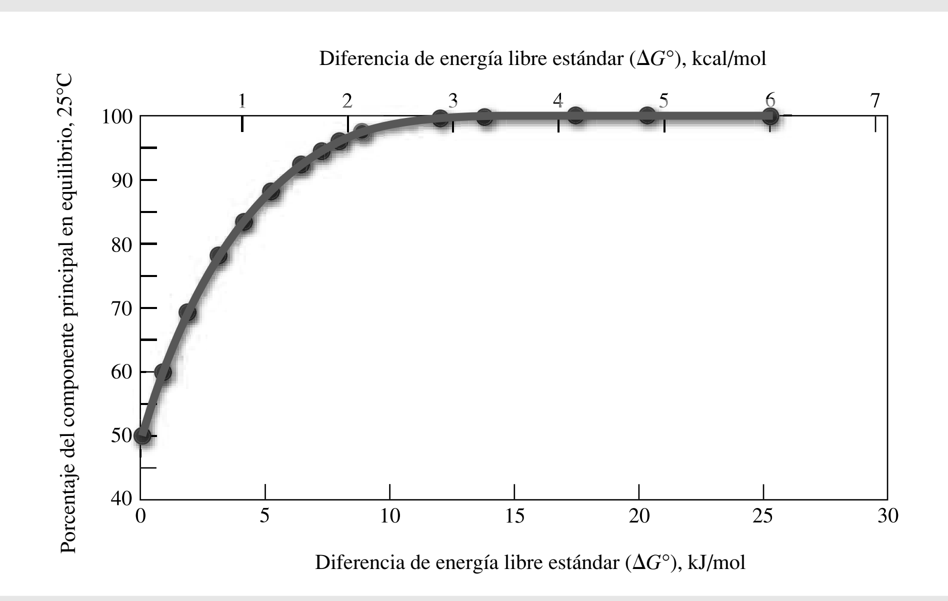


FIGURA 3.19 Distribución de dos productos en equilibrio a 25°C como una función de la diferencia de energía libre estándar ($\Delta G°$) entre ellos.

PROBLEMA 3.7

Excluyendo los compuestos con enlaces dobles, cuatro hidrocarburos son isómeros *constitucionales* de *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclopropano. Identifique estos compuestos.

El prefijo *estereo*- se deriva de la palabra griega *stereos,* que significa "sólido". *Estereoquímica* es el término aplicado a los aspectos tridimensionales de la estructura molecular y la reactividad.

Las formas cis y trans del 1,2-dimetilciclopropano son estereoisómeros. Los **estereoisómeros** son isómeros que tienen sus átomos unidos en el mismo orden; es decir, tienen la misma constitución, pero difieren en el arreglo espacial de los átomos. En ocasiones se hace referencia a los estereoisómeros del tipo cis-trans como *isómeros geométricos*. En la sección 2.18 se estudió que los isómeros constitucionales podían diferir en estabilidad. ¿Qué hay de los estereoisómeros?

Puede medirse la diferencia de energía ente el *cis*- y el *trans*-1,2-dimetilciclopropano al comparar sus calores de combustión. Como se ilustra en la figura 3.20, los dos compuestos son isómeros; por tanto, la diferencia en sus calores de combustión es una medida directa de la diferencia en sus energías. Debido a que el calor de combustión del *trans*-1,2-dimetilciclopropano es 5 kJ/mol (1.2 kcal/mol) menor que el de su estereoisómero *cis*, resulta que el *trans*-1,2-dimetilciclopropano es 5 kJ/mol (1.2 kcal/mol) más estable que el *cis*-1,2-dimetilciclopropano.

En este caso, la relación entre estabilidad y estereoquímica se explica con facilidad con base en la tensión de van der Waals. Los grupos metilo que están en el mismo lado del anillo en el *cis*-1,2-dimetilciclopropano interfieren entre sí y aumentan la energía potencial de este estereoisómero. El impedimento estérico entre los grupos metilo está ausente en el *trans*-1,2-dimetilciclopropano.

Los ciclopropanos disustituidos ejemplifican uno de los casos más simples que implican diferencias de estabilidad entre estereoisómeros. Un anillo de tres miembros no tiene movilidad conformacional; por consiguiente, el anillo no puede reducir la tensión de van der Waals entre los sustituyentes cis en carbonos adyacentes sin introducir otra tensión. La situación es diferente en los derivados disustituidos del ciclohexano.

cis-1,2-Dimetilciclopropano

trans-1,2-Dimetilciclopropano

5 kJ (1.2 kcal)

3371 kJ (805.7 kcal)

3366 kJ (804.5 kcal)

$+ \frac{15}{2} O_2$

$+ \frac{15}{2} O_2$

$5CO_2 + 5H_2O$

FIGURA 3.20 La diferencia de entalpía entre el *cis*- y el *trans*-1,2-dimetilciclopropano puede determinarse por sus calores de combustión. La tensión de van der Waals entre los grupos metilo del mismo lado del anillo hacen que el isómero cis sea menos estable que el trans.

3.12 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS CICLOHEXANOS DISUSTITUIDOS

Se comenzará con el *cis*- y el *trans*-1,4-dimetilciclohexano. Un método convencional usa el modelo de cuñas y líneas para representar los estereoisómeros cis y trans en sistemas cíclicos.

cis-1,4-Dimetilciclohexano *trans*-1,4-Dimetilciclohexano

Los dibujos de cuñas y líneas no muestran la conformación, y es importante recordar que los anillos de *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclohexano existen en una conformación de silla. Este hecho debe considerarse cuando se evalúan las estabilidades relativas de los estereoisómeros.

Los calores de combustión (tabla 3.2) revelan que el *trans*-1,4-dimetilciclohexano es 7 kJ/mol (1.7 kcal/mol) más estable que el estereoisómero cis. Es poco realista creer que la tensión de van der Waals entre los sustituyentes cis es la responsable porque los grupos metilo están demasiado alejados entre sí. Para entender por qué el *trans*-1,4-dimetilciclohexano es más estable que el *cis*-1,4-dimetilciclohexano es necesario examinar cada estereoisómero en su conformación más estable.

El *cis*-1,4-dimetilciclohexano puede adoptar cualquiera de dos conformaciones de silla equivalentes, *teniendo cada una un grupo metilo axial y un grupo metilo ecuatorial*. Las dos están en equilibrio rápido entre sí por la movilidad del anillo. El grupo metilo ecuatorial se vuelve axial, y el grupo metilo axial se vuelve ecuatorial.

(Un grupo metilo es axial, el otro ecuatorial) (Un grupo metilo es axial, el otro ecuatorial)

(Ambos grupos metilo están hacia arriba)
cis-1,4-Dimetilciclohexano

TABLA 3.2 Calores de combustión de dimetilciclohexanos isoméricos

Compuesto	Orientación de los grupos metilo en la conformación más estable	Calor de combustión		Diferencia en el calor de combustión		Estereoisómero más estable
		kJ/mol	(kcal/mol)	kJ/mol	(kcal/mol)	
cis-1,2-Dimetilciclohexano	Axial-ecuatorial	5 223	(1 248.3)	6	(1.5)	trans
trans-1,2-Dimetilciclohexano	Diecuatorial	5 217	(1 246.8)			
cis-1,3-Dimetilciclohexano	Diecuatorial	5 212	(1 245.7)	7	(1.7)	cis
trans-1,3-Dimetilciclohexano	Axial-ecuatorial	5 219	(1 247.4)			
cis-1,4-Dimetilciclohexano	Axial-ecuatorial	5 219	(1 247.4)	7	(1.7)	trans
trans-1,4-Dimetilciclohexano	Diecuatorial	5 212	(1 245.7)			

Los grupos metilo se describen como cis porque ambos están hacia arriba con relación al hidrógeno presente en cada carbono. Si ambos grupos metilo estuvieran hacia abajo, aún serían cis entre sí. Observe que el movimiento del anillo no altera la relación cis entre los grupos metilo. Ni altera su cualidad hacia arriba *versus* hacia abajo; los sustituyentes que están hacia arriba en una conformación permanecen hacia arriba en la otra conformación del anillo.

La conformación más estable del trans-1,4-dimetilciclohexano tiene ambos grupos metilo en orientaciones ecuatoriales. Las dos conformaciones de silla del *trans*-1,4-dimetilciclohexano no son equivalentes entre sí. Una tiene dos grupos metilo ecuatoriales; la otra, dos grupos metilo axiales.

CH_3 H H CH_3 ⇌ H H_3C CH_3 H

(Ambos grupos metilo son axiales: conformación de silla menos estable)

(Ambos grupos metilo son ecuatoriales: conformación de silla más estable)

(Un grupo metilo está hacia arriba, el otro hacia abajo)
trans-1,4-Dimetilciclohexano

La conformación de silla más estable, aquélla con ambos grupos metilo ecuatoriales, es la conformación adoptada por la mayoría de las moléculas del *trans*-1,4-dimetilciclohexano.

El *trans*-1,4-dimetilciclohexano es más estable que el *cis*-1,4-dimetilciclohexano debido a que ambos grupos metilo son ecuatoriales en su conformación más estable. Un grupo metilo debe ser axial en el estereoisómero cis. Recuerde como una regla general que cualquier sustituyente es más estable en una orientación ecuatorial que en una axial. Vale la pena señalar que la diferencia de energía de 7 kJ/mol (1.7 kcal/mol) entre el *cis*- y el *trans*-1,4-dimetilciclohexano, es la misma que la diferencia de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial del metilciclohexano. Hay una razón simple: en ambos casos la estructura menos estable tiene un grupo metilo axial, y la diferencia de energía de 7 kJ/mol (1.7 kcal/mol) puede considerarse el "costo energético" de tener un grupo metilo en una orientación axial en lugar de una ecuatorial.

Recuerde, de la sección 3.10, que la conformación ecuatorial del metilciclohexano es 7 kJ/mol (1.7 kcal/mol) menor en energía que la conformación con un grupo metilo axial.

Como los derivados 1,4-dimetilo, el *trans*-1,2-dimetilciclohexano tiene un calor de combustión inferior (vea la tabla 3.2) y es más estable que el *cis*-1,2-dimetilciclohexano. El estereoisómero cis tiene dos conformaciones de silla de energía igual, cada una tiene un grupo metilo axial y uno ecuatorial.

CH_3 H CH_3 H ⇌ CH_3 CH_3 H H

cis-1,2-Dimetilciclohexano

Ambos grupos metilo son ecuatoriales en la conformación más estable del *trans*-1,2-dimetilciclohexano.

CH_3 H H CH_3 ⇌ H CH_3 H_3C H

(Ambos grupos metilo son axiales: conformación de silla menos estable)

(Ambos grupos metilo son ecuatoriales: conformación de silla más estable)

trans-1,2-Dimetilciclohexano

Como en los 1,4-dimetilciclohexanos, la diferencia de energía de 6 kJ/mol (1.5 kcal/mol) entre el estereoisómero más estable (trans) y el menos estable (cis) se atribuye a la tensión asociada con la presencia de un grupo metilo axial en el isómero cis.

Es probable que la observación más interesante en la tabla 3.2 se refiera a los 1,3-dimetilciclohexanos. A diferencia de los 1,2- y 1,4-dimetilciclohexanos, en los cuales el estereoisómero trans es más estable que el cis, se encuentra que el *cis*-1,3-dimetilciclohexano es 7 kJ/mol (1.7 kcal/mol) más estable que el *trans*-1,3-dimetilciclohexano. ¿Por qué?

La conformación más estable del *cis*-1,3-dimetilciclohexano tiene ambos grupos metilo ecuatoriales.

(Ambos grupos metilo son axiales: conformación de silla menos estable) (Ambos grupos metilo son ecuatoriales: conformación de silla más estable)

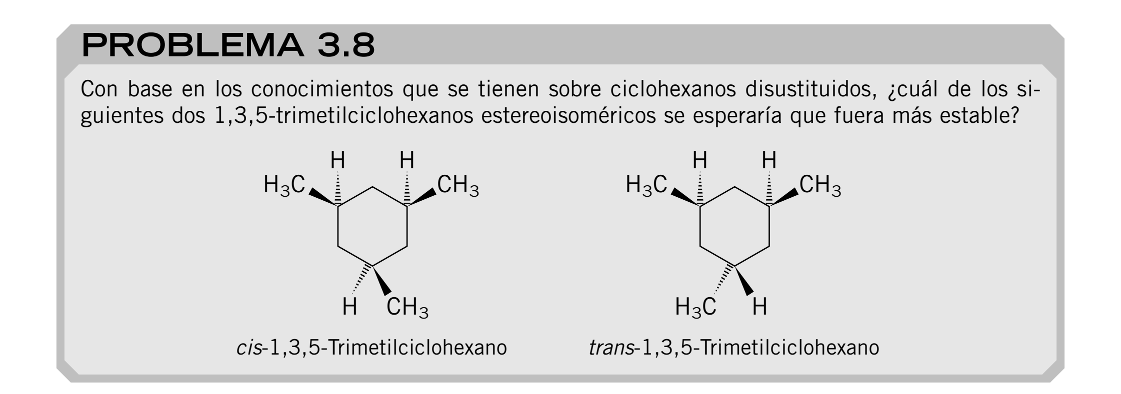
cis-1,3-Dimetilciclohexano

Las dos conformaciones de silla del *trans*-1,3-dimetilciclohexano son equivalentes entre sí. Ambos contienen un grupo metilo axial y uno ecuatorial.

(Un grupo metilo es axial, el otro ecuatorial) (Un grupo metilo es axial, el otro ecuatorial)

trans-1,3-Dimetilciclohexano

Por tanto, el estereoisómero trans, con un grupo metilo axial, es menos estable que el *cis*-1,3-dimetilciclohexano, donde ambos grupos metilo son ecuatoriales.



PROBLEMA 3.8

Con base en los conocimientos que se tienen sobre ciclohexanos disustituidos, ¿cuál de los siguientes dos 1,3,5-trimetilciclohexanos estereoisoméricos se esperaría que fuera más estable?

cis-1,3,5-Trimetilciclohexano *trans*-1,3,5-Trimetilciclohexano

Si un ciclohexano disustituido tiene dos sustituyentes diferentes, entonces la conformación más estable es la de silla que tiene el sustituyente mayor en una orientación ecuatorial. Esto es más evidente cuando uno de los sustituyentes es un grupo voluminoso como el *ter*-butilo. Por tanto, la conformación más estable del *cis*-1-*ter*-butil-2-metilciclohexano tiene un grupo *ter*-butilo ecuatorial y un grupo metilo axial.

(Conformación menos estable: el grupo más grande es axial) (Conformación más estable: el grupo más grande es ecuatorial)

cis-1-*ter*-Butil-2-metilciclohexano

PROBLEMA 3.9

Escriba las fórmulas estructurales o haga modelos moleculares para la conformación más estable de cada uno de los siguientes compuestos:

a) *trans*-1-*ter*-Butil-3-metilciclohexano

b) *cis*-1-*ter*-Butil-3-metilciclohexano

c) *trans*-1-*ter*-Butil-4-metilciclohexano

d) *cis*-1-*ter*-Butil-4-metilciclohexano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La conformación más estable es aquella que tiene el sustituyente más grande, el grupo *ter*-butilo, ecuatorial. Se dibuja una conformación de silla del ciclohexano y se coloca el grupo *ter*-butilo ecuatorial en uno de sus carbonos. Se agrega un grupo metilo en C-3 de modo que sea trans al grupo *ter*-butilo.

Grupo *ter*-butilo ecuatorial en un anillo de seis miembros

trans-1-*ter*-Butilo-3-metilciclohexano

Los anillos de ciclohexano que tienen sustituyentes *ter*-butilo son ejemplos de moléculas con cierta preferencia conformacional. El grupo *ter*-butilo tiene una preferencia tan pronunciada por la orientación ecuatorial, que sesgará con fuerza el equilibrio para favorecer tales conformaciones. Sin embargo, esto no significa que no ocurra la inversión del anillo. La inversión del anillo ocurre, pero en cualquier instante sólo una fracción diminuta de las moléculas existe en conformaciones que tienen los grupos *ter*-butilo axiales. No es correcto, en forma estricta, decir que el *ter*-butilciclohexano y sus derivados están "anclados" en una sola conformación; las conformaciones relacionadas por la movilidad del anillo están en un equilibrio rápido entre sí, pero la distribución entre ellas favorece con fuerza a aquella en la que el grupo *ter*-butilo es ecuatorial.

3.13 ANILLOS MEDIANOS Y GRANDES

Si se comienza con el cicloheptano, el cual tiene cuatro conformaciones de energía similar, el análisis conformacional de los cicloalcanos se hace más complicado. Se aplican los mismos principios fundamentales a los anillos medianos y grandes como se aplican a los más pequeños, pero hay más átomos y más enlaces a considerar y más posibilidades conformacionales.

En 1978, un equipo germano-suizo de químicos orgánicos reportó la síntesis de un cicloalcano con 96 carbonos en su anillo (ciclo-$C_{96}H_{192}$).

3.14 SISTEMAS DE ANILLOS POLICÍCLICOS

Los compuestos **policíclicos** son aquellos que contienen más de un anillo. La IUPAC clasifica las estructuras policíclicas con base en el número mínimo de rupturas de enlaces requeridas para generar una estructura acíclica. La estructura es *bicíclica* si dos desconexiones de enlaces

producen una estructura de cadena abierta, *tricíclica* si son tres desconexiones, *tetracíclica* si son cuatro, etc. Por ejemplo, el adamantano, un hidrocarburo de origen natural y que se encuentra en el petróleo, es tricíclico debido a que es necesario romper tres enlaces para que resulte una estructura de cadena abierta.

Adamantano

El número correcto de anillos puede determinarse por diferentes conjuntos de desconexiones, y la estructura de cadena abierta final no necesita ser la misma para diferentes conjuntos. Todo lo que importa es encontrar el número mínimo de desconexiones.

PROBLEMA 3.10

Los *geohopanoides,* compuestos basados en el nivel de carbono mostrado para el *hopano,* se han encontrado en todos los sedimentos geológicos que se han examinado en busca de su presencia, y se encuentran entre los productos naturales más abundantes en la Tierra. Es bastante fácil ver que el hopano contiene cinco anillos. Verificar que el hopano es pentacíclico aplicando la regla de la desconexión de enlaces.

H_3C $CH(CH_3)_2$ H_3C CH_3 CH_3 H_3C CH_3

Hopano ($C_{30}H_{52}$)

Además de clasificar los compuestos policíclicos de acuerdo con el número de anillos que contienen, también se clasifican con respecto a la forma en que se unen los anillos. En un compuesto **espiro**, un átomo es común a dos anillos. En un compuesto **puenteado**, dos átomos son comunes a dos (o más) anillos.

El alcano espiro más simple es el *espiro[2.2]pentano*, un producto de síntesis de laboratorio. Se han preparado muchos otros hidrocarburos espiro, y muchos otros se han aislado de fuentes naturales. Por ejemplo, el α-*alaskeno* se encuentra en la fragancia oleosa liberada por las agujas del cedro amarillo de Alaska; uno de sus átomos de carbono es común tanto para un anillo de seis miembros como para un anillo de cinco miembros.

CH_3 H_3C H_3C CH_3

Espiro[2.2]pentano α-Alaskeno

PROBLEMA 3.11

¿Cuáles de los siguientes compuestos son isómeros del espiro[2.2]pentano?

$CH{=}CH_2$ $=CH_2$

Un modelo molecular del espiro[2.2]pentano muestra una característica estructural interesante de los compuestos espiro. Los dos anillos de un compuesto espiro se encuentran en ángulos rectos entre sí. Como lo indica el nombre de esta clase de compuestos, la orientación de los anillos traza una ruta espiral al ir de uno al siguiente.



Espiro[2.2]pentano

Los nombres de la IUPAC de los alcanos espiro adoptan la forma *espiro[número.número]alcano*. El sufijo *alcano* tan sólo es el nombre del alcano no ramificado que tiene el mismo número de carbonos que aquellos en los dos anillos. Los números dentro de los corchetes representan, en orden ascendente, el número de carbonos único para cada anillo. Por tanto, ocho carbonos forman los dos anillos del espiro[3.4]octano; el carbono espiro está como puente por tres carbonos de un anillo y cuatro carbonos del otro.

Espiro[3.4]octano

Cuando están presentes sustituyentes, la numeración comienza en el anillo más pequeño, en el carbono adyacente al carbono espiro y continúa en forma consecutiva alrededor del anillo más pequeño alejándose del carbono espiro, luego a través de él y después alrededor del anillo más grande. La dirección se elige a modo que el carbono sustituido tenga el localizador más pequeño.

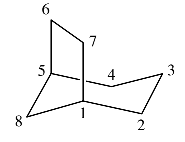
El *canfeno*, un hidrocarburo de origen natural y que se obtiene del aceite de pino, es un hidrocarburo bicíclico puenteado. Es conveniente considerar al canfeno como un anillo de seis miembros (indicado por los enlaces grises en la siguiente estructura) en el que los dos carbonos designados por asteriscos (*) están puenteados con un grupo CH_2. Los dos carbonos designados se conocen como carbonos *cabeza de puente*.

Canfeno

PROBLEMA 3.12

Usar el criterio de ruptura de enlaces para verificar que el canfeno es bicíclico.

Los alcanos bicíclicos puenteados se nombran de la siguiente manera: *biciclo[número.número.número]alcano*. Como se ilustra para el biciclo[3.2.1]octano, el alcano base es aquel con el mismo número de carbonos que el total en el esqueleto bicíclico.



Biciclo[3.2.1]octano

Los números entre corchetes identifican el número de carbonos en los tres puentes en orden descendente. La numeración comienza en la posición de una cabeza de puente y procede en forma consecutiva en la dirección del puente más grande y continúa a través del siguiente más grande. Los átomos en el puente más pequeño se numeran al último.

PROBLEMA 3.13

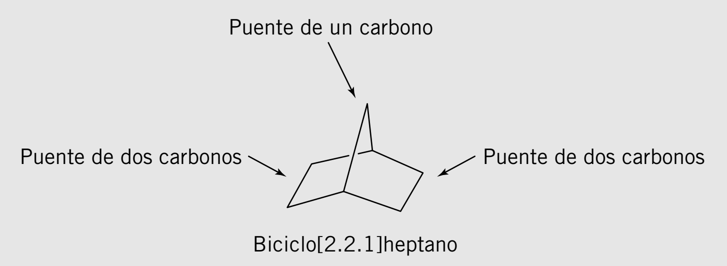
Escriba las fórmulas estructurales de cada uno de los siguientes hidrocarburos bicíclicos:

a) Biciclo[2.2.1]heptano

b) 1,7,7-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptano

c) Biciclo[3.1.1]heptano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El sistema de anillo del biciclo[2.2.1]heptano es uno de los tipos estructurales bicíclicos que se encuentran con más frecuencia. Contiene siete átomos de carbono, como lo indica el sufijo *-heptano.* Los grupos puente contienen dos, dos y un carbono, respectivamente.



Biciclo[2.2.1]heptano

Muchos compuestos contienen anillos que comparten un lado común. Tales compuestos se conocen por lo general como compuestos de *anillo fusionado*, pero para propósitos de clasificación y nomenclatura se colocan en la categoría de "puente". El puente en estos casos es el lado común y se le da un valor de cero átomos. Los dos biciclo[4.4.0]decanos estereoisoméricos, llamados *cis*- y *trans*-decalina, son ejemplos importantes.

cis-Biciclo[4.4.0]decano
(*cis*-decalina)

trans-Biciclo[4.4.0]decano
(*trans*-decalina)

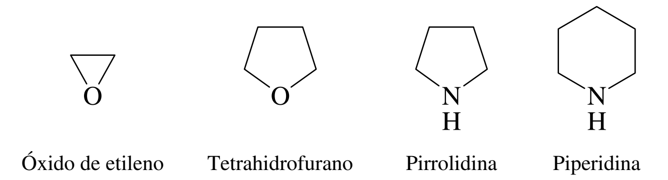
Los átomos de hidrógeno en las fusiones de los anillos están hacia el mismo lado en la *cis*-decalina y hacia lados opuestos en la *trans*-decalina. Ambos anillos adoptan la conformación de silla en cada estereoisómero.

Los sistemas de anillo de la decalina aparecen como unidades estructurales en un gran número de sustancias de origen natural, en particular los esteroides. El ácido cólico, por ejemplo, un esteroide presente en la bilis que promueve la digestión, incorpora unidades de *cis*-decalina y *trans*-decalina en una estructura *tetracíclica* bastante compleja.

Ácido cólico

3.15 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS

No todos los compuestos cíclicos son hidrocarburos. Muchas sustancias incluyen un átomo distinto del carbono, llamado *heteroátomo* (sección 1.6), como parte de un anillo. Un anillo que contiene al menos un heteroátomo se llama **heterociclo**, y una sustancia basada en un anillo heterocíclico es un **compuesto heterocíclico**. Cada uno de los siguientes sistemas de anillos heterocíclico se encontrará en este texto:



Óxido de etileno   Tetrahidrofurano   Pirrolidina   Piperidina

Los citados son nombres comunes que se han usado en forma extensa por largo tiempo y son aceptados en la nomenclatura de la IUPAC. Se introducirá la nomenclatura sistemática de estos sistemas de anillo cuando sea necesario en capítulos posteriores.

Las formas de los anillos heterocíclicos son muy parecidas a las de sus análogos de carbono. Por tanto, los heterociclos de seis miembros, como la piperidina, existen en una conformación de silla análoga a la del ciclohexano.

El hidrógeno unido al nitrógeno puede ser axial o ecuatorial, y ambas conformaciones de silla son aproximadamente iguales en estabilidad.

PROBLEMA 3.14

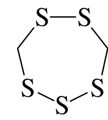
Dibujar o construir un modelo molecular de la que se esperaría que fuera la conformación más estable del derivado de la piperidina, en la que el hidrógeno unido al nitrógeno ha sido reemplazado por un metilo.

Los heterociclos que contienen azufre también son comunes. Los compuestos en los que el azufre es el heteroátomo en anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros, al igual que en anillos más grandes, son todos muy conocidos. Dos compuestos heterocíclicos interesantes que contienen enlaces azufre-azufre son el *ácido lipoico* y la *lentionina*.

S—S

$CH_2CH_2CH_2CH_2COH$ (con O doble enlazado al C del grupo COH)

Ácido lipoico: un factor de crecimiento requerido por una variedad de organismos diferentes



Lentionina: contribuye al olor de los hongos shiitake

Muchos sistemas heterocíclicos contienen enlaces dobles y se relacionan con los arenos. Los representantes más importantes de esta clase se introducen en las secciones 11.22 y 11.23.

3.16 RESUMEN

En este capítulo se exploraron las formas tridimensionales de los alcanos y los cicloalcanos. El punto más importante que se debe tomar del capítulo es que una molécula adopta la forma que minimiza su **tensión** total. Las fuentes de tensión en los alcanos y los cicloalcanos son:

1. ***Distorsión de la longitud del enlace:*** desestabilización de una molécula que resulta cuando una o más de sus distancias de enlace son diferentes de los valores normales.
2. ***Tensión angular:*** desestabilización que resulta de la distorsión de los ángulos de enlace de sus valores normales.
3. ***Tensión torsional:*** desestabilización que resulta cuando átomos adyacentes no están escalonados.
4. ***Tensión de van der Waals:*** desestabilización que resulta cuando átomos o grupos en átomos no adyacentes están demasiado cerca entre sí.

Los diversos arreglos espaciales disponibles para una molécula por rotación en torno a enlaces sencillos se llaman **conformaciones**, y el **análisis conformacional** es el estudio de las diferencias en la estabilidad y propiedades de las conformaciones individuales. La rotación en torno a enlaces sencillos carbono-carbono por lo general es muy rápida, ocurriendo cientos de miles de veces por segundo a temperatura ambiente. Las moléculas rara vez se congelan en una sola conformación, sino que participan en un equilibrio rápido entre las conformaciones que son energéticamente accesibles.

Sección 3.1 La conformación más estable del etano es la conformación **escalonada**. Es aproximadamente 12 kJ/mol (3 kcal/mol) más estable que la **eclipsada**, que es la conformación menos estable.



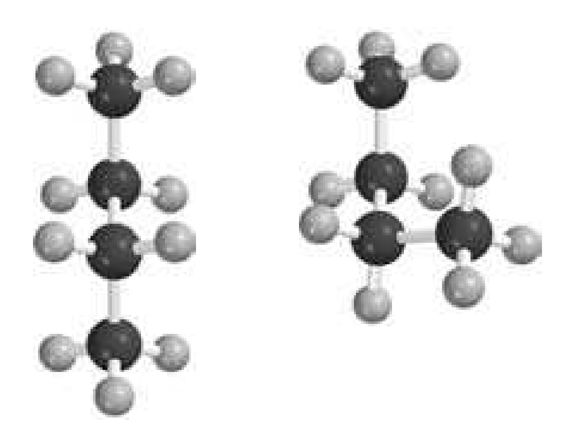
Conformación escalonada del etano (conformación más estable)



Conformación eclipsada del etano (conformación menos estable)

La diferencia en energía entre las formas escalonada y eclipsada se debe casi por completo a la tensión torsional en la conformación eclipsada. En cualquier instante, casi todas las moléculas del etano se encuentran en la conformación escalonada.

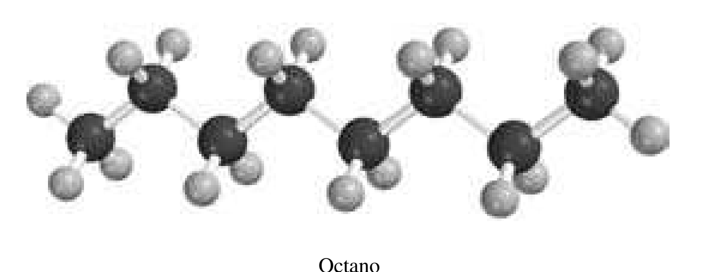
Sección 3.2 Las dos conformaciones escalonadas del butano no son equivalentes. La conformación **anti** es más estable que la **oblicua**.



Conformación anti del butano   Conformación oblicua del butano

Ninguna conformación experimenta tensión torsional, porque cada una tiene un arreglo escalonado de enlaces. La conformación oblicua es menos estable debido a la tensión de van der Waals que implica a los grupos metilo.

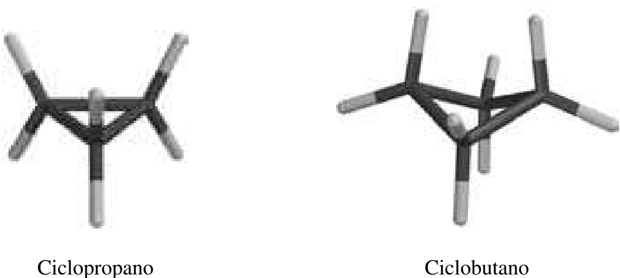
Sección 3.3 Los alcanos superiores adoptan una conformación en zigzag de la cadena de carbono en la que todos los enlaces son escalonados.



Octano

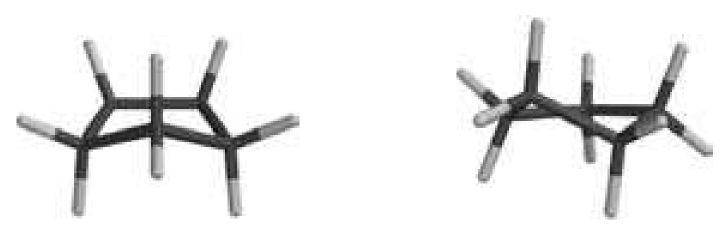
Sección 3.4 En otro tiempo se creía que todos los cicloalcanos eran planos. Se esperaba que el ciclopentano fuera el cicloalcano con menos tensión debido a que los ángulos de un pentágono regular (108°) están más cerca del ángulo tetraédrico de 109.5°. Con los calores de combustión quedó establecido que esto no es así. Con excepción del ciclopropano, los anillos de todos los cicloalcanos no son planos.

Sección 3.5 El ciclopropano es plano y está desestabilizado por tensión angular y tensión torsional. El ciclobutano no es plano y tiene menos tensión que el ciclopropano.



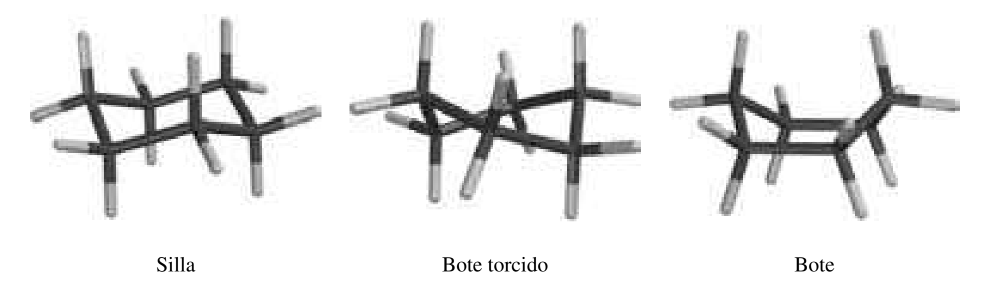
Ciclopropano   Ciclobutano

Sección 3.6 El ciclopentano tiene dos conformaciones no planas que son de estabilidad similar: la **de sobre** y la **de semisilla**.



Conformación de sobre del ciclopentano Conformación de semisilla del ciclopentano

Sección 3.7 Tres conformaciones del ciclohexano tienen ángulos aproximadamente tetraédricos en el carbono:la de silla, de bote y de bote torcido. La de silla es por mucho la más estable; está libre de tensión torsional, pero la de bote y la de bote torcido no lo están. Cuando un anillo de ciclohexano está presente en un compuesto, casi siempre adopta una conformación de silla.



Silla Bote torcido Bote

Sección 3.8 Los enlaces C—H en la conformación de silla del ciclohexano no son todos equivalentes sino que están divididos en dos conjuntos de seis cada uno, llamados **axiales** y **ecuatoriales**.



Enlaces con H axiales en el ciclohexano Enlaces con H ecuatoriales en el ciclohexano

Sección 3.9 La inversión conformacional (movilidad del anillo) es rápida en el ciclohexano y ocasiona que todos los enlaces axiales se vuelvan ecuatoriales y viceversa. Como resultado, un derivado monosustituido del ciclohexano adopta la conformación de silla en la que el sustituyente es ecuatorial (vea la siguiente sección). *No se forman ni se rompen enlaces en este proceso*.

Sección 3.10 Un sustituyente tiene menos interferencias y es más estable en un anillo de ciclohexano cuando es ecuatorial que cuando es axial. La movilidad de anillo de un ciclohexano monosustituido permite al sustituyente volverse ecuatorial.



Grupo metilo axial (menos estable) Grupo metilo ecuatorial (más estable)

Los sustituyentes ramificados, en especial el *ter*-butilo, tienen una preferencia mayor por la posición ecuatorial.

Secciones 3.11-312 Los **estereoisómeros** son isómeros que tienen la misma constitución pero difieren en el arreglo espacial de los átomos. El *cis*- y el *trans*-1,3-dimetilciclohexano son estereoisómeros. El isómero cis es más estable que el trans.

H H H_3C CH_3

Conformación más estable del *cis*-1,3-dimetilciclohexano (no hay grupos metilo axiales)

CH_3 H H CH_3

Conformación más estable del *trans*-1,3-dimetilciclohexano (un grupo metilo axial)

Sección 3.13 Los ángulos de los carbonos de los cicloalcanos superiores están cerca de ser tetraédricos y son lo bastante flexibles para adoptar conformaciones que reducen su tensión torsional. Tienden a presentar varias conformaciones diferentes de estabilidad similar.

Sección 3.14 Los hidrocarburos cíclicos pueden contener más de un anillo. Los hidrocarburos **espiro** se caracterizan por la presencia de un solo carbono que es común a dos anillos. Los alcanos **bicíclicos** contienen dos anillos que comparten dos o más átomos.

Sección 3.15 Las sustancias que contienen uno o más átomos diferentes al carbono como parte de un anillo se llaman compuestos **heterocíclicos**. Los anillos en que el heteroátomo es oxígeno, nitrógeno o azufre, son los más comunes y los más importantes.

H_2N S CH_3 CH_3 N O CO_2H

Ácido 6-aminopenicilánico (heterocíclico y bicíclico)

PROBLEMAS

3.15 Dar los nombres de la IUPAC de cada uno de los siguientes alcanos.

CH_3 H H H_3C CH_3 H

a)

CH_3 H H H $CH_2CH(CH_3)_2$ H

b)

CH_3 H CH_2CH_3 H H $C(CH_3)_3$

c)

3.16 Mire de frente el enlace C-2—C-3 y dibuje fórmulas de proyección de Newman para

a) La conformación más estable del 2,2-dimetilbutano

b) Las dos conformaciones más estables del 2-metilbutano

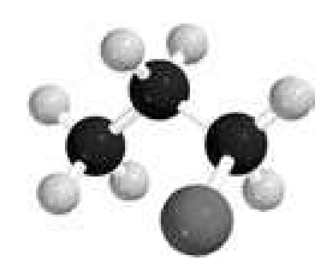
c) Las dos conformaciones más estables del 2,3-dimetilbutano

3.17 Una de las conformaciones escalonadas del 2-metilbutano en el problema 3.16*b* es más estable que la otra. ¿Cuál es? ¿Por qué?

3.18 Dibujar un diagrama de energía potencial aproximado, similar a los que se muestran en las figuras 3.4 y 3.7 para la rotación en torno al enlace carbono-carbono del 2,2-dimetilpropano. ¿La forma de la curva de energía potencial del 2,2-dimetilpropano se parece más a la del etano o a la del butano?

3.19 Repetir el problema 3.18 para el caso del 2-metilbutano.

3.20 Identificar todos los átomos que están *a*) anti y *b*) oblicuos con relación al bromo en la conformación mostrada para $CH_3CH_2CH_2Br$.



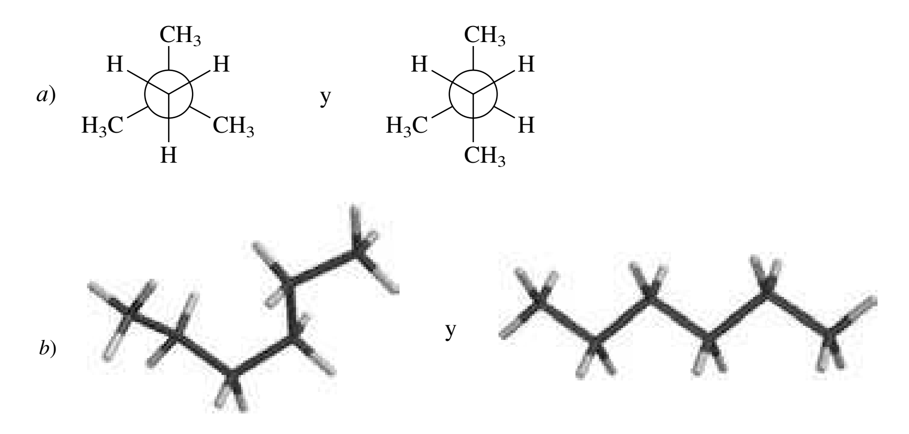
3.21 Aun cuando el grupo metilo ocupa una posición ecuatorial, la conformación mostrada no es la más estable para el metilciclohexano. Explique por qué.



3.22 ¿Cuál se espera que sea la conformación más estable del *cis*-1,3-dimetilciclobutano, A o B?

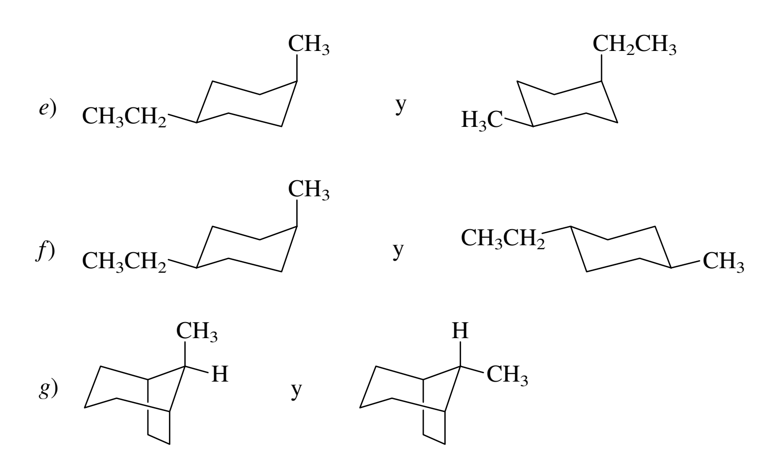
CH_3 CH_3
H H ⇌ H_3C CH_3
H H
A B

3.23 Determinar si las dos estructuras en cada uno de los siguientes pares representan *isómeros constitucionales, conformaciones* diferentes del mismo compuesto o *estereoisómeros* que no pueden interconvertirse por rotación alrededor de enlaces sencillos.



c) H, H_3C, CH_3, H_3C, CH_3, H y CH_3, H_3C, H, H_3C, H, CH_3

d) *cis*-1,2-Dimetilciclopentano y *trans*-1,3-dimetilciclopentano

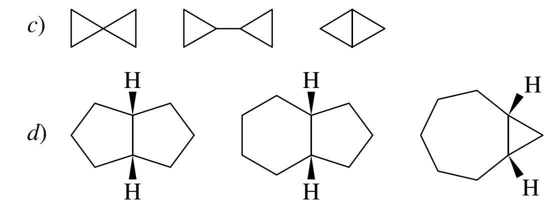


3.24 Excluyendo compuestos que contengan grupos metilo o etilo, escriba fórmulas estructurales para todos los isómeros bicíclicos de *a*) C_5H_8 y *b*) C_6H_{10}.

3.25 En cada uno de los siguientes grupos de compuestos, identificar el que tiene el mayor calor de combustión y el que tiene el menor. ¿En cuáles casos puede usarse una comparación de calores de combustión para evaluar la estabilidad relativa?

a) Ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano

b) *cis*-1,2-Dimetilciclopentano, metilciclohexano, 1,1,2,2-tetrametilciclopropano



3.26 Escriba una fórmula estructural para la conformación más estable de cada uno de los siguientes compuestos:

a) 2,2,5,5-Tetrametilhexano (proyección de Newman de la conformación en torno al enlace C-3—C-4)

b) 2,2,5,5-Tetrametilhexano (conformación en zigzag de la molécula completa)

c) *cis*-1-Isopropil-3-metilciclohexano

d) *trans*-1-Isopropil-3-metilciclohexano

e) *cis*-1-*ter*-Butil-4-etilciclohexano

f) *cis*-1,1,3,4-Tetrametilciclohexano

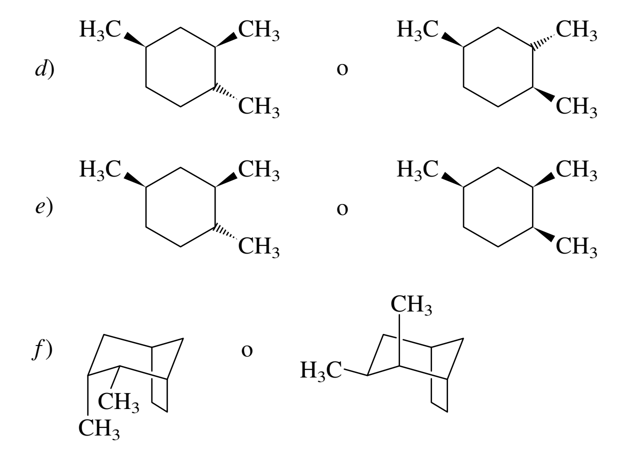
g) H, CH_3, H_3C, H, H, CH_3

3.27 Identificar el estereoisómero más estable en cada uno de los siguientes pares, y dar la razón de su elección:

a) *cis*- o *trans*-1-Isopropil-2-metilciclohexano

b) *cis*- o *trans*-1-Isopropil-3-metilciclohexano

c) *cis*- o *trans*-1-Isopropil-4-metilciclohexano

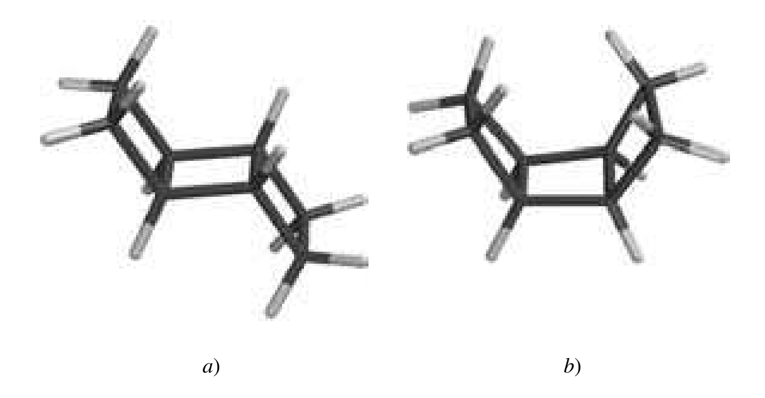


3.28 Un estereoisómero del 1,1,3,5-tetrametilciclohexano es 15 kJ/mol (3.7 kcal/mol) menos estable que el otro. Indicar cuál isómero es el menos estable e identificar la razón de la disminución de la estabilidad.

3.29 A continuación se muestran los valores del calor de combustión de los estereoisómeros más y menos estables de los isómeros 1,2-, 1,3- y 1,4-dimetilciclohexanos. Los valores son más altos para los 1,2-dimetilciclohexanos que para los isómeros 1,3- y 1,4-. Sugerir una explicación.

Dimetilciclohexano	1,2	1,3	1,4
Calores de combustión (kJ/mol):			
Estereoisómero más estable	5 217	5 212	5 212
Estereoisómero menos estable	5 223	5 219	5 219

3.30 Uno de los dos siguientes estereoisómeros es 20 kJ/mol (4.9 kcal/mol) menos estable que el otro. Indicar cuál isómero es el menos estable e identificar la razón de la disminución de su estabilidad.



3.31 Cubano (C_8H_8) es el nombre común de un hidrocarburo policíclico que fue sintetizado por primera vez a principios de la década de 1960. Como su nombre lo indica, su estructura es la de un cubo. ¿Cuántos anillos están presentes en el cubano?



Cubano

3.32 Las siguientes son representaciones de dos formas de glucosa. Se sabe que el anillo de seis miembros existe en una conformación de silla en cada forma. Dibujar representaciones claras de la conformación más estable de cada una. ¿Son dos conformaciones diferentes de la misma molécula o son estereoisómeros que no pueden interconvertirse por rotación alrededor de enlaces sencillos? ¿Cuáles sustituyentes (si es que alguno) ocupan posiciones axiales?

3.33 Se muestra un esqueleto esteroidal típico junto con el esquema de numeración usado para esta clase de compuestos. Especificar en cada caso si el sustituyente designado es axial o ecuatorial.

a) Un sustituyente en C-1 cis a los grupos metilo

b) Un sustituyente en C-4 cis a los grupos metilo

c) Un sustituyente en C-7 trans a los grupos metilo

d) Un sustituyente en C-11 trans a los grupos metilo

e) Un sustituyente en C-12 cis a los grupos metilo

3.34 Repetir el problema 3.33 para el esqueleto esteroidal estereoisomérico que tiene una fusión de anillo cis entre los primeros dos anillos.

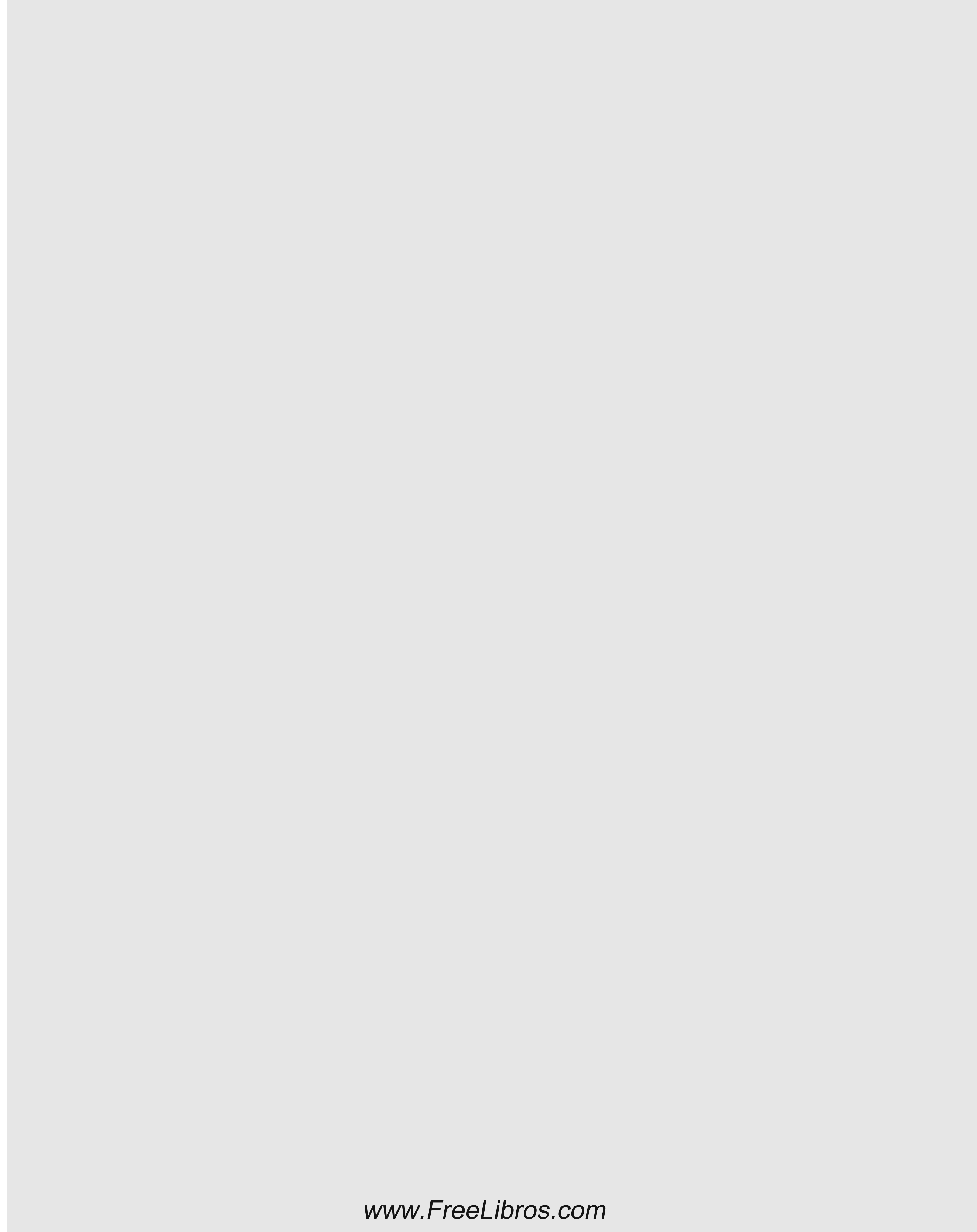
3.35 *a*) Dibuje las proyecciones de Newman para las conformaciones oblicua y anti del 1,2-dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$).

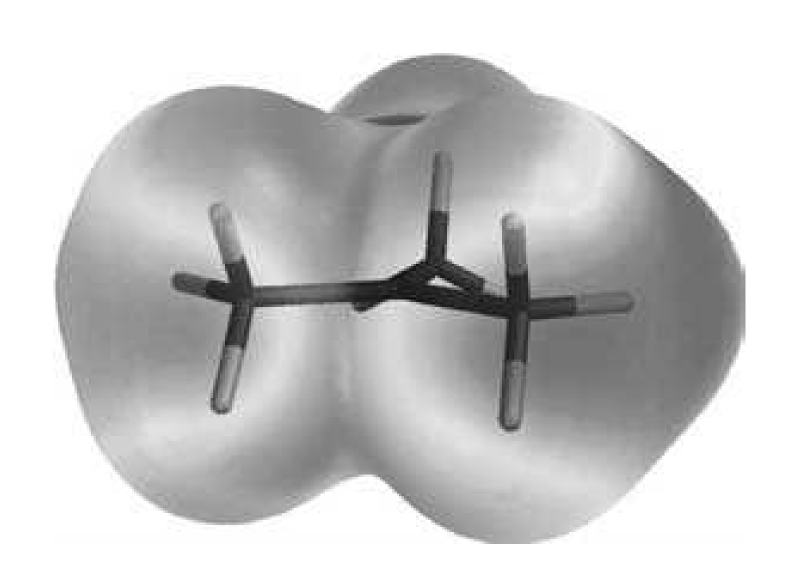
b) El momento dipolar medido del $ClCH_2CH_2Cl$ es 1.12 D. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el 1,2-dicloroetano es falsa?

1) Puede existir por completo en la conformación anti.

2) Puede existir por completo en la conformación oblicua.

3) Puede existir como una mezcla de conformaciones anti y oblicua.





Alcoholes y halogenuros de alquilo

Esbozo del capítulo

4.1 GRUPOS FUNCIONALES . . . 146
4.2 NOMENCLATURA DE LA IUPAC DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 147
4.3 NOMENCLATURA DE LA IUPAC DE LOS ALCOHOLES . . . 148
4.4 CLASES DE ALCOHOLES Y DE HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 149
4.5 ENLACES EN LOS ALCOHOLES Y EN LOS HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 149
4.6 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALCOHOLES Y LOS HALOGENUROS DE ALQUILO: FUERZAS INTERMOLECULARES . . . 150
4.7 PREPARACIÓN DE HALOGENUROS DE ALQUILO A PARTIR DE ALCOHOLES Y HALOGENUROS DE HIDRÓGENO . . . 154
4.8 MECANISMO DE LA REACCIÓN DE LOS ALCOHOLES CON HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 156
4.9 DIAGRAMAS DE ENERGÍA POTENCIAL PARA REACCIONES DE PASOS MÚLTIPLES: EL MECANISMO S_N1 . . . 161
4.10 ESTRUCTURA, ENLACES Y ESTABILIDAD DE LOS CARBOCATIONES . . . 163
4.11 EFECTO DE LA ESTRUCTURA DE LOS ALCOHOLES EN LA VELOCIDAD DE REACCIÓN . . . 165
4.12 REACCIÓN DEL ALCOHOL METÍLICO Y ALCOHOLES PRIMARIOS CON HALOGENUROS DE HIDRÓGENO: EL MECANISMO S_N2 . . . 167
4.13 OTROS MÉTODOS PARA CONVERTIR ALCOHOLES EN HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 168
4.14 HALOGENACIÓN DE ALCANOS . . . 169
4.15 CLORACIÓN DEL METANO . . . 169
4.16 ESTRUCTURA Y ESTABILIDAD DE LOS RADICALES LIBRES . . . 170
4.17 MECANISMO DE LA CLORACIÓN DEL METANO . . . 175
■ *De las energías de enlace a los calores de reacción* . . . 177

CAPÍTULO 4

4.18 HALOGENACIÓN DE ALCANOS SUPERIORES 178
4.19 RESUMEN 181
PROBLEMAS 185

Mecanismos

4.1 Formación de cloruro de *ter*-butilo a partir de alcohol *ter*-butílico y cloruro de hidrógeno 157
4.2 Formación de 1-bromoheptano a partir de 1-heptanol y bromuro de hidrógeno . . 167
4.3 Cloración del metano por radicales libres 175

En los primeros tres capítulos se establecieron algunos principios fundamentales relacionados con la *estructura* de moléculas orgánicas y se introdujo la conexión entre estructura y *reactividad* con una revisión de reacciones ácido-base. En este capítulo se explora la estructura y la reactividad con más detalle al desarrollar dos conceptos: *grupos funcionales* y *mecanismos de reacción*. Un **grupo funcional** es el átomo o grupo de átomos en la molécula que es el responsable principal de las reacciones que experimenta el compuesto bajo un conjunto de condiciones. *Cómo* se transforma la estructura del reactivo en la del producto, se conoce como **mecanismo de reacción**.

Los compuestos orgánicos se agrupan en familias con base en los grupos funcionales que contienen. Dos de las familias más importantes son los *alcoholes* y los *halogenuros de alquilo*. Los alcoholes y los halogenuros de alquilo son útiles en especial porque son materias primas versátiles para preparar otros numerosos grupos de familias. *En efecto, los alcoholes o los halogenuros de alquilo, con frecuencia ambos, aparecerán en casi todos los capítulos restantes de este texto*.

La parte principal de este capítulo se refiere a la conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo, por reacción con halogenuros de hidrógeno:

$$\underset{\text{Alcohol}}{\text{R—OH}} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{\text{H—X}} \longrightarrow \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{\text{R—X}} + \underset{\text{Agua}}{\text{H—OH}}$$

Es conveniente en ecuaciones como ésta representar los alcoholes y halogenuros de alquilo en general como ROH y RX, respectivamente, donde “R” representa un grupo alquilo. Además de conveniente, esta notación permite observar con más claridad la transformación: el grupo funcional OH de un alcohol es reemplazado por un halógeno, por lo general cloro (X = Cl) o bromo (X = Br).

Mientras se desarrollan las conexiones entre estructura, reacción y mecanismo, también se extenderán los fundamentos de la nomenclatura de la IUPAC para las familias de los grupos funcionales, comenzando con los alcoholes y los halogenuros de alquilo.

4.1 GRUPOS FUNCIONALES

Las familias de hidrocarburos, *alcanos*, *alquenos*, *alquinos* y *arenos*, se introdujeron en la sección 2.1. El enlace doble es un grupo funcional en un alqueno, el enlace triple un grupo funcional en un alquino y el anillo de benceno en sí es un grupo funcional en un areno. No se considera que los alcanos (RH) tengan un grupo funcional, aunque como se verá más adelante en este capítulo, pueden tener lugar reacciones que reemplazan un átomo de hidrógeno. Sin embargo, en general, los átomos de hidrógeno de los alcanos son relativamente poco reactivos y cualquier otro grupo unido a la estructura del hidrocarburo (R) será el grupo funcional.

En la tabla 4.1 se enlistan las principales familias de compuestos orgánicos que se estudian en este texto y sus grupos funcionales.

TABLA 4.1 Grupos funcionales en algunas clases importantes de compuestos orgánicos

Clase	Abreviatura generalizada*	Ejemplo representativo	Nombre de ejemplo†
Alcohol	ROH	CH_3CH_2OH	Etanol
Halogenuro de alquilo	RCl	CH_3CH_2Cl	Cloroetano
Amina‡	RNH_2	$CH_3CH_2NH_2$	Etanamina
Epóxido	$R_2C{-}CR_2$ \ / O	$H_2C{-}CH_2$ \ / O	Oxirano
Éter	ROR	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	Éter dietílico
Nitrilo	$RC{\equiv}N$	$CH_3CH_2C{\equiv}N$	Propanonitrilo
Nitroalcano	RNO_2	$CH_3CH_2NO_2$	Nitroetano
Sulfuro	RSR	CH_3SCH_3	Sulfuro de dimetilo
Tiol	RSH	CH_3CH_2SH	Etanotiol
Aldehído	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$	Etanal
Cetona	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}R$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$	2-Propanona
Ácido carboxílico	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$	Ácido etanoico
Derivados de los ácidos carboxílicos			
Halogenuro de acilo	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}X$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}Cl$	Cloruro de etanoílo
Anhídrido de ácido	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}O\overset{\overset{O}{\|}}{C}R$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$	Anhídrido etanoico
Éster	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}OR$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3$	Etanoato de etilo
Amida	$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}NR_2$	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$	Etanamida

*Cuando está presente más de un grupo R, los grupos pueden ser iguales o diferentes.
†La mayor parte de los compuestos tienen más de un nombre aceptado.
‡El ejemplo dado es una amina *primaria* (RNH_2). Las aminas *secundarias* tienen la estructura general R_2NH; las aminas *terciarias* son R_3N.

PROBLEMA 4.1

a) Escriba una fórmula estructural para un sulfuro que tenga la fórmula molecular C_3H_8S. *b*) Dos tioles tienen la fórmula molecular C_3H_8S. ¿Cuáles son?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) De acuerdo con la tabla 4.1, los sulfuros tienen la fórmula general RSR y las R pueden ser iguales o diferentes. La única conectividad posible para un sulfuro con tres carbonos es C—S—C—C. Por consiguiente, el sulfuro es $CH_3SCH_2CH_3$.

Ya se vieron algunas de estas familias de grupos funcionales en la exposición de ácidos y bases. Se ha visto que los alcoholes se parecen al agua en su acidez y que los ácidos carboxílicos, aunque son ácidos débiles, son más fuertes que los alcoholes. Los ácidos carboxílicos pertenecen a uno de los grupos más importantes de compuestos orgánicos, aquellos que contienen grupos carbonilo (C═O). Éstos y otros compuestos que contienen grupos carbonilo se clasifican entre las clases más abundantes y biológicamente significativas de las sustancias de origen natural.

La química del grupo carbonilo se expone en un bloque de cinco capítulos (capítulos 17-21).

PROBLEMA 4.2

Muchos compuestos contienen más de un grupo funcional. La prostaglandina E_1, una hormona que regula la relajación de los músculos blandos, contiene dos clases diferentes de grupos carbonilo. Clasifique cada uno (aldehído, cetona, ácido carboxílico, éster, amida, cloruro de acilo o anhídrido de ácido). Identifique el protón más ácido en la prostaglandina E_1 y use la tabla 1.8 para estimar su valor de pK_a.

O O OH HO OH

Prostaglandina E_1

4.2 NOMENCLATURA DE LA IUPAC DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

Las reglas de la IUPAC permiten que los halogenuros de alquilo se nombren en dos formas diferentes: nomenclatura de *clase funcional* y nomenclatura *sustitutiva*. En la **nomenclatura de clase funcional** el grupo alquilo y el halogenuro (*fluoruro*, *cloruro*, *bromuro* o *yoduro*) son designados como palabras separadas. El grupo alquilo se nombra con base en su cadena continua más larga comenzando en el carbono al que está unido el halógeno.

Las reglas de la IUPAC permiten que se usen los nombres comunes de algunos grupos alquilo. Éstos incluyen *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo y neopentilo (sección 2.13).

CH_3F	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$	$CH_3CH_2\overset{1}{C}H(Br)\overset{2}{C}H_2\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_3$	(ciclohexano con H e I)
Fluoruro de metilo	Cloruro de pentilo	Bromuro de 1-etilbutil	Yoduro de ciclohexilo

La **nomenclatura sustitutiva** de los halogenuros de alquilo trata al halógeno como un *sustituyente halo—(fluoro-*, *cloro-*, *bromo-* o *yodo-)* en una cadena de alcano. La cadena de carbono se numera en la dirección que da al carbono sustituido el número menor.

$\overset{5}{C}H_3\overset{4}{C}H_2\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}H_2F$ — 1-Fluoropentano

$\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H(Br)\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_3$ — 2-Bromopentano

$\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H_2\overset{3}{C}H(I)\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H_3$ — 3-Yodopentano

Cuando la cadena de carbono lleva tanto un sustituyente halógeno como uno alquilo, los dos se consideran de igual importancia, y la cadena se numera de modo que se le dé el número menor al sustituyente más cercano al extremo de la cadena.

$\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H(CH_3)\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H(Cl)\overset{6}{C}H_2\overset{7}{C}H_3$ — 5-Cloro-2-metilheptano

$\overset{1}{C}H_3\overset{2}{C}H(Cl)\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{5}{C}H(CH_3)\overset{6}{C}H_2\overset{7}{C}H_3$ — 2-Cloro-5-metilheptano

PROBLEMA 4.3

Escriba las fórmulas estructurales o construya modelos moleculares, y asigne la nomenclatura de clase funcional y la sustitutiva de todos los cloruros de alquilo isoméricos que tienen la fórmula molecular C_4H_9Cl.

Los nombres de clase funcional son parte del sistema de la IUPAC; no son "nombres comunes".

Se prefiere la nomenclatura sustitutiva, pero los nombres de clase funcional en ocasiones son más convenientes o más familiares y se encuentran con frecuencia en la química orgánica.

4.3 NOMENCLATURA DE LA IUPAC DE LOS ALCOHOLES

Los nombres de clase funcional de los alcoholes se derivan anteponiendo la palabra *alcohol* al nombre del grupo alquilo que lleva el sustituyente hidroxilo (—OH) y la terminación *ílico*, como palabras separadas. La cadena siempre se numera comenzando con el carbono al que está unido el grupo hidroxilo.

La nomenclatura sustitutiva de los alcoholes se desarrolla al identificar la cadena continua más larga que lleva al grupo hidroxilo y reemplazando la terminación *-o* del alcano correspondiente por el sufijo *-ol*. La posición del grupo hidroxilo se indica con un número, eligiendo la secuencia que asigna el localizador inferior al carbono que lleva al grupo hidroxilo.

Varios alcoholes son sustancias comunes, muy conocidos por sus nombres comunes que reflejan su origen (alcohol de madera, alcohol de grano) o uso (alcohol para frotar). El alcohol de madera es *metanol* (alcohol metílico, CH_3OH), el alcohol de grano es *etanol* (alcohol etílico, CH_3CH_2OH) y el alcohol para frotar es *2-propanol* [alcohol isopropílico $(CH_3)_2CHOH$].

	CH_3CH_2OH	$CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_2CH_3$	$CH_3C(CH_3)(OH)CH_2CH_2CH_3$
Nomenclatura de clase funcional:	Alcohol etílico	Alcohol 1-metilpentílico	Alcohol 1,1-dimetilbutílico
Nomenclatura sustitutiva:	Etanol	2-Hexanol	2-Metil-2-pentanol

Los grupos hidroxilo tienen prioridad sobre los grupos alquilo y los halógenos para determinar la dirección de la numeración de una cadena de carbonos. Se supone que el grupo OH está unido a C-1 de un alcohol cíclico y no se numera.

$\overset{7}{C}H_3\overset{6}{C}H(CH_3)\overset{5}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{3}{C}H(OH)\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}H_3$ — 6-Metil-3-heptanol (no 2-metil-5-heptanol)

trans-2-Metilciclopentanol (ciclopentano: C-1 con OH, C-2 con CH_3, carbonos 3, 4, 5)

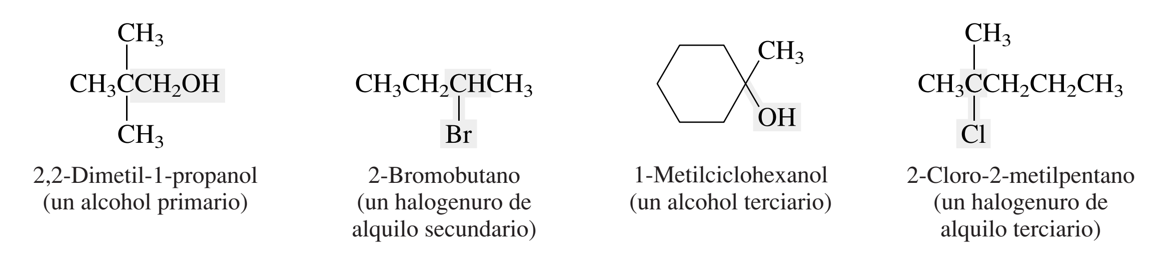
$F\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}H_2OH$ — 3-Fluoro-1-propanol

PROBLEMA 4.4

Escriba las fórmulas estructurales o construya modelos moleculares, y proporcione los nombres de clase funcional y la nomenclatura sustitutiva de todos los alcoholes isoméricos que tienen la fórmula molecular $C_4H_{10}O$.

4.4 CLASES DE ALCOHOLES Y DE HALOGENUROS DE ALQUILO

Los alcoholes y los halogenuros de alquilo se clasifican en primarios, secundarios o terciarios con base en el grado de sustitución del carbono que lleva al grupo funcional (sección 2.13). Por tanto, los *alcoholes primarios* y los *halogenuros de alquilo primarios* son compuestos del tipo RCH_2G (donde G es el grupo funcional), los *alcoholes secundarios* y los *halogenuros de alquilo secundarios* son compuestos del tipo R_2CHG, y los *alcoholes terciarios* y *halogenuros de alquilo terciarios* son compuestos del tipo R_3CG.



PROBLEMA 4.5

Clasifique los alcoholes isoméricos $C_4H_{10}O$ en primarios, secundarios y terciarios.

Muchas de las propiedades de los alcoholes y de los halogenuros de alquilo se ven afectadas si sus grupos funcionales están unidos a carbonos primarios, secundarios o terciarios. Se verán varios casos en que un grupo funcional unido a un carbono primario es más reactivo que uno unido a un carbono secundario o terciario, así como otros en que sucede lo contrario.

4.5 ENLACES EN LOS ALCOHOLES Y EN LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

El carbono que lleva al grupo funcional en los alcoholes y en los halogenuros de alquilo tiene hibridación sp^3. La figura 4.1 ilustra los enlaces en el metanol. Los ángulos de enlace en el carbono son aproximadamente tetraédricos, lo mismo que el ángulo C—O—H. Un modelo de hibridación orbital similar se aplica a los halogenuros de alquilo, con el halógeno unido por un enlace σ al carbono con hibridación sp^3. Las distancias del enlace carbono-halógeno en los ha-

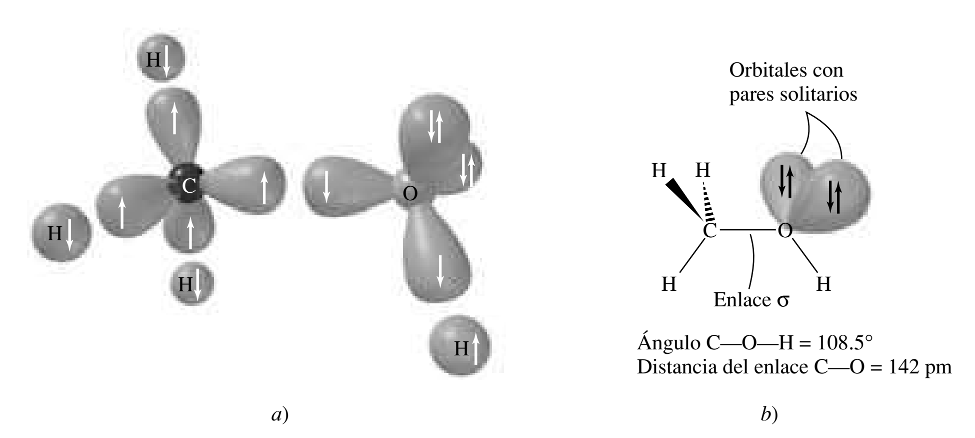
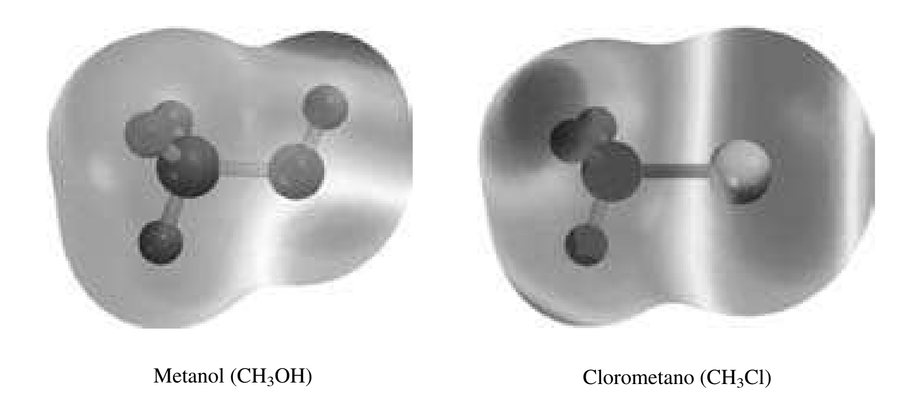


FIGURA 4.1 Modelo de hibridación orbital de los enlaces en el metanol. *a)* Los orbitales usados en el enlace son el orbital 1*s* del hidrógeno y los orbitales híbridos sp^3 del carbono y el oxígeno. *b)* Los ángulos de enlace en el carbono y el oxígeno están cerca de ser tetraédricos, y el enlace σ carbono-oxígeno es, aproximadamente, 10 pm más corto que un enlace sencillo carbono-carbono.



Metanol (CH_3OH) Clorometano (CH_3Cl)

FIGURA 4.2 Mapas del potencial electrostático del metanol y el clorometano. El potencial electrostático es más negativo cerca del oxígeno en el metanol y cerca del cloro en el clorometano. La región más positiva está cerca del protón del O—H en el metanol y cerca del grupo metilo en el clorometano. (Vea sección a color, p. C-5.)

logenuros de alquilo aumentan en el orden C—F (140 pm) < C—Cl (179 pm) < C—Br (197 pm) < C—I (216 pm).

Los enlaces carbono-oxígeno y carbono-halógeno son enlaces covalentes polares, y el carbono lleva una carga parcial positiva en los alcoholes ($^{\delta+}$C—O$^{\delta-}$) y en los halogenuros de alquilo ($^{\delta+}$C—X$^{\delta-}$). Los alcoholes y los halogenuros de alquilo son moléculas polares. Los momentos dipolares del metanol y el clorometano son muy similares entre sí y al del agua.

Agua	Metanol	Clorometano
H—O—H	H_3C—O—H	H_3C—Cl
(μ = 1.8 D)	(μ = 1.7 D)	(μ = 1.9 D)

PROBLEMA 4.6

El bromo es menos electronegativo que el cloro, pero el bromuro de metilo y el cloruro de metilo tienen momentos dipolares muy similares. ¿Por qué?

En la figura 4.2 se muestra un mapa del potencial electrostático del metanol y del clorometano. Ambos son similares en que los sitios de mayor potencial negativo (rojo) están cerca de los átomos electronegativos: oxígeno y cloro. La polarización de los enlaces hacia el oxígeno y el cloro, al igual que sus pares electrónicos no compartidos, contribuyen a la concentración de la carga negativa en estos átomos.

Nociones relativamente simples de fuerzas de atracción entre cargas opuestas son suficientes para explicar muchas de las propiedades de las sustancias químicas. Se encontrará de utilidad mantener en mente la polaridad de los enlaces carbono-oxígeno y carbono-halógeno mientras se exponen las propiedades de los alcoholes y de los halogenuros de alquilo en secciones posteriores.

4.6 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALCOHOLES Y DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO: FUERZAS INTERMOLECULARES

Punto de ebullición. Cuando se describió el efecto de la estructura de los alcanos en el punto de ebullición en la sección 2.17, se señaló que las fuerzas de atracción de van der Waals entre moléculas neutras son de tres tipos.

1. Fuerzas dipolo inducido-dipolo inducido (fuerzas de dispersión; fuerzas de London)
2. Fuerzas dipolo-dipolo inducido
3. Fuerzas dipolo-dipolo

Las **fuerzas dipolo inducido-dipolo inducido** son las únicas fuerzas de atracción intermoleculares disponibles entre moléculas no polares como los alcanos, y son importantes también en las moléculas polares. Además, las moléculas polares también participan en atracciones di-

polo-dipolo y dipolo-dipolo inducido. Las **fuerzas de atracción dipolo-dipolo** son más fáciles de visualizar y se ilustran en la figura 4.3. Dos moléculas de una sustancia polar experimentan una atracción mutua entre la región polarizada en forma positiva de una molécula y la región polarizada en forma negativa de la otra. Como su nombre lo indica, las **fuerzas dipolo-dipolo inducido** combinan características tanto de las fuerzas de atracción dipolo inducido-dipolo inducido como de las atracciones dipolo-dipolo. Una región polar de una molécula altera la distribución electrónica en una región no polar de otra en una dirección que produce una fuerza atractiva entre ellas.

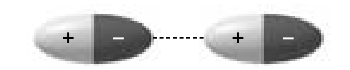
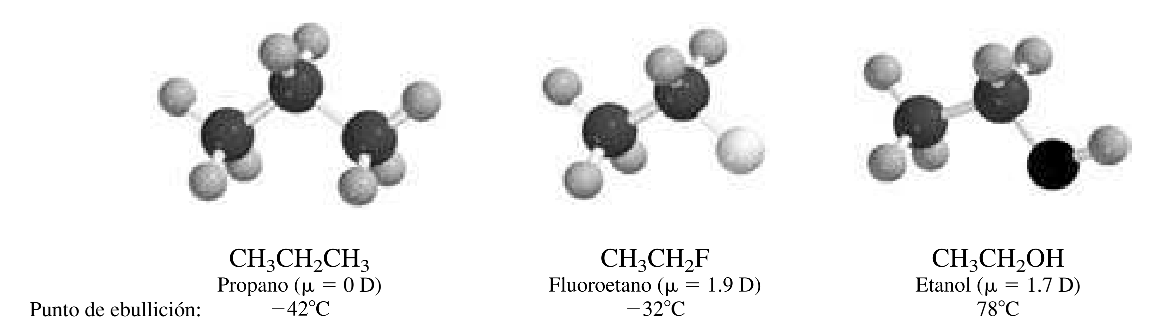


FIGURA 4.3 Fuerzas de atracción dipolo-dipolo. Dos moléculas de una sustancia polar se asocian de modo que la región polarizada en forma positiva de una y la región polarizada en forma negativa de la otra se atraen entre sí.

Debido a que son tantos los factores que contribuyen a las fuerzas de atracción intramoleculares, no siempre es posible predecir cuál de dos compuestos tendrá el punto de ebullición más alto. Sin embargo, se puede usar el comportamiento del punto de ebullición de moléculas seleccionadas para obtener información de la importancia relativa de varias fuerzas intermoleculares y de las características estructurales que influyen en ellas.

Considere tres compuestos similares en tamaño y forma: el alcano propano, el halogenuro de alquilo fluoroetano y el alcohol etanol. Los dos compuestos polares, el etanol y el fluoroetano, tienen puntos de ebullición más altos que el no polar, propano. Esto se atribuye a una combinación de fuerzas de atracción dipolo-dipolo inducido y dipolo-dipolo que están presentes en los estados líquidos del etanol y el fluoroetano, pero ausentes en el propano.



	$CH_3CH_2CH_3$	CH_3CH_2F	CH_3CH_2OH
	Propano (μ = 0 D)	Fluoroetano (μ = 1.9 D)	Etanol (μ = 1.7 D)
Punto de ebullición:	−42°C	−32°C	78°C

La diferencia más sorprendente, sin embargo, es que a pesar de la semejanza en sus momentos dipolares, el etanol tiene un punto de ebullición mucho más alto que el fluoroetano. Esto sugiere que las fuerzas de atracción en el etanol son excepcionalmente fuertes. Son un ejemplo de un tipo especial de atracción dipolo-dipolo llamada **puente de hidrógeno** e implica, en este caso, al protón polarizado en forma positiva del grupo —OH de una molécula de etanol, con el oxígeno polarizado en forma negativa de otra.

$$\underset{CH_3CH_2}{} \quad :\ddot{O}—\overset{\delta+}{H}\text{-----}\overset{\delta-}{:O:}\quad (\text{O unido a } H \text{ y a } CH_2CH_3)$$

La figura 4.4 muestra la asociación de dos moléculas de etanol para formar un complejo de puente de hidrógeno. El protón en el puente de hidrógeno (O—H---O) no se comparte en forma igual entre los dos oxígenos, está más cerca y unido con más fuerza a un oxígeno que al otro. Las fuerzas del puente de hidrógeno típico son del orden de 20 kJ/mol (alrededor de 5 kcal/mol), lo que las hace 15-20 veces más débiles que la mayoría de los enlaces covalentes. Las redes extendidas de puentes de hidrógeno se rompen cuando algunas moléculas de etanol individuales escapan del líquido a la fase de vapor, pero los enlaces covalentes permanecen intactos.

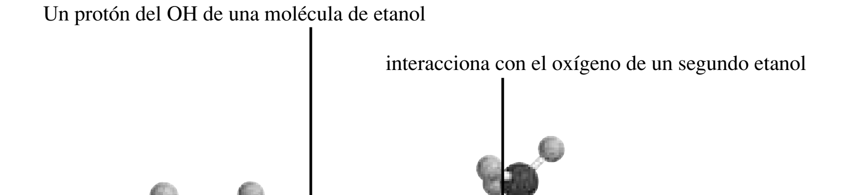
Entre los compuestos orgánicos, el puente de hidrógeno implica sólo protones de OH o de NH, como en:

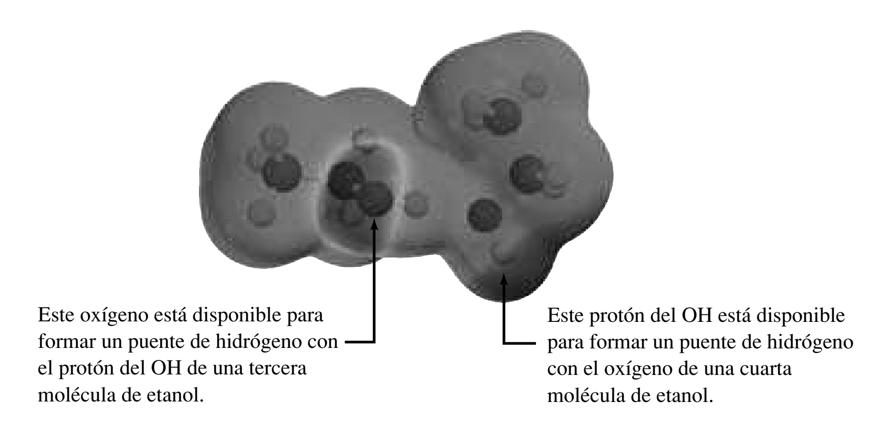
O—H---O   O—H---N   N—H---O   N—H---N

El hidrógeno debe estar unido a un elemento fuertemente electronegativo a fin de que el enlace sea lo bastante polar para formar puentes de hidrógeno. Por consiguiente, los grupos C—H no participan en los enlaces de hidrógeno.

Los puentes de hidrógeno entre grupos —OH son más fuertes que aquellos entre grupos —NH, como lo demuestra una comparación de los puntos de ebullición del agua (H_2O, 100°C) y el amoniaco (NH_3, −33°C).

FIGURA 4.4 El puente de hidrógeno en el etanol implica al oxígeno de una molécula y al protón del grupo —OH de otra. Una red compleja de puentes de hidrógeno compuesta por muchas moléculas caracteriza a la fase líquida del etanol. (Vea sección a color, p. C-5.)





PROBLEMA 4.7

El isómero constitucional del etanol, éter dimetílico (CH_3OCH_3), es un gas a temperatura ambiente. Sugiera una explicación de esta observación.

Más que otras atracciones dipolo-dipolo, los enlaces de hidrógeno intermoleculares son lo bastante fuertes como para imponer un grado relativamente alto de orden estructural en los sistemas en que ocurren. Se verá, en los capítulos 27 y 28, que las estructuras tridimensionales adoptadas por las proteínas y los ácidos nucleicos, las sustancias químicas orgánicas de la vida, están muy influenciadas por los puentes de hidrógeno.

En la tabla 4.2 se enlistan los puntos de ebullición de algunos halogenuros de alquilo y alcoholes representativos. Cuando se comparan los puntos de ebullición de compuestos relacionados como una función del *grupo alquilo*, se encuentra que el punto de ebullición aumenta con el número de átomos de carbono, como lo hace con los alcanos.

TABLA 4.2 Punto de ebullición de algunos halogenuros de alquilo y alcoholes

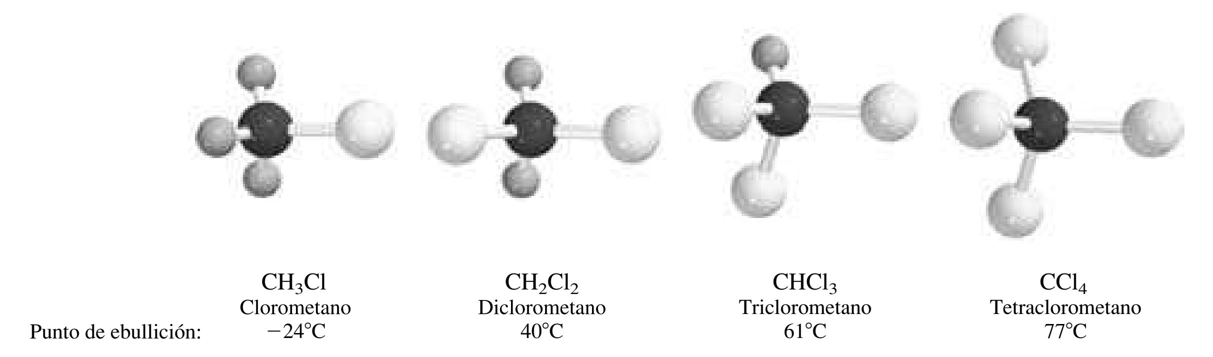
Nombre del grupo alquilo	Fórmula	Sustituyente X y punto de ebullición, °C (1 atm)				
		X = F	X = Cl	X = Br	X = I	X = OH
Metilo	CH_3X	−78	−24	3	42	65
Etilo	CH_3CH_2X	−32	12	38	72	78
Propilo	$CH_3CH_2CH_2X$	−3	47	71	103	97
Pentilo	$CH_3(CH_2)_3CH_2X$	65	108	129	157	138
Hexilo	$CH_3(CH_2)_4CH_2X$	92	134	155	180	157

La importancia del puente de hidrógeno en los alcoholes es evidente en la última columna de la tabla donde puede verse que los puntos de ebullición de los alcoholes son, en forma consistente, mayores que los correspondientes fluoruros, cloruros o bromuros de alquilo.

Entre los halogenuros de alquilo, el punto de ebullición aumenta con el incremento de tamaño del halógeno; los fluoruros de alquilo tienen los puntos de ebullición menores, los yoduros de alquilo los mayores. Las fuerzas de dispersión son las principales responsables. Las atracciones dipolo inducido-dipolo inducido son favorecidas cuando la nube electrónica alrededor de un átomo se distorsiona con facilidad. Esta propiedad de un átomo es su **polarizabilidad** y es más pronunciada cuando los electrones están más lejos del núcleo (yodo) que cuando están más cerca (flúor). Por tanto, las atracciones dipolo inducido-dipolo inducido son más fuertes en los yoduros de alquilo y más débiles en los fluoruros de alquilo, y los puntos de ebullición de los halogenuros de alquilo reflejan esto.

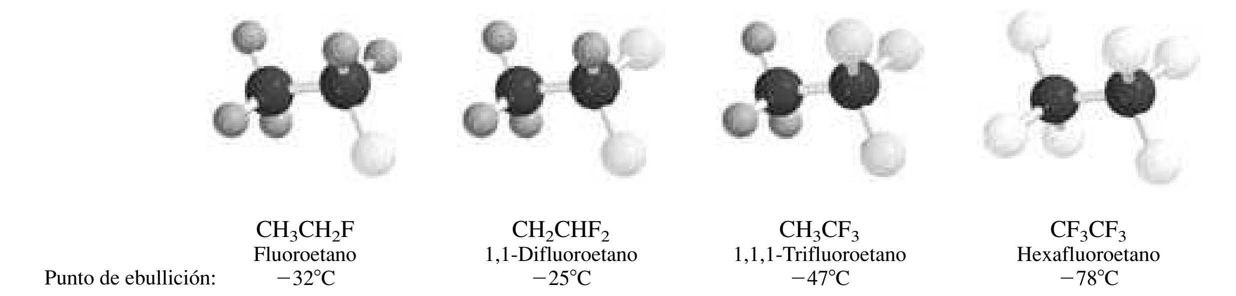
Para una exposición relacionada con el comportamiento del punto de ebullición de los halogenuros de alquilo, véase el ejemplar de enero de 1988 del *Journal of Chemical Education*, pp. 62-64.

Los puntos de ebullición de los derivados clorados del metano aumentan con el número de átomos de cloro debido a que las fuerzas de atracción dipolo inducido-dipolo inducido aumentan con cada reemplazo de hidrógeno por cloro.



	CH_3Cl	CH_2Cl_2	$CHCl_3$	CCl_4
	Clorometano	Diclorometano	Triclorometano	Tetraclorometano
Punto de ebullición:	−24°C	40°C	61°C	77°C

El flúor es único entre los halógenos en que el número creciente de átomos de flúor no conduce a puntos de ebullición cada vez más altos.



	CH_3CH_2F	CH_2CHF_2	CH_3CF_3	CF_3CF_3
	Fluoroetano	1,1-Difluoroetano	1,1,1-Trifluoroetano	Hexafluoroetano
Punto de ebullición:	−32°C	−25°C	−47°C	−78°C

Por tanto, aunque el difluoruro CH_3CHF_2 hierve a una temperatura mayor que el CH_3CH_2F, el trifluoruro CH_3CF_3 hierve a una temperatura menor que cualquiera de ellos. Es aún más sorprendente la observación de que el hexafluoruro CF_3CF_3 tiene el menor punto de ebullición de cualquiera de los derivados fluorados del etano. El punto de ebullición del CF_3CF_3 es, de hecho, sólo 11°C mayor que el del etano en sí. La razón de este comportamiento está relacionada con la polarizabilidad muy baja del flúor y la disminución en las fuerzas dipolo inducido-dipolo inducido que acompañan a la incorporación de los sustituyentes flúor en una molécula. Sus débiles fuerzas de atracción molecular les dan a los hidrocarburos fluorados (**fluorocarbonos**) ciertas propiedades físicas deseables como en el recubrimiento "antiadherente" *teflón* de los sartenes. El teflón es un *polímero* (sección 6.22) formado por cadenas largas de unidades —CF_2CF_2—.

Estos puntos de ebullición ilustran por qué se debería desechar la idea de que los puntos de ebullición siempre aumentan con el aumento del peso molecular.

Solubilidad en agua. Los halogenuros de alquilo y los alcoholes difieren en forma marcada entre sí en su solubilidad en agua. Todos los halogenuros de alquilo son insolubles en agua, pero los alcoholes de peso molecular bajo (metílico, etílico, *n*-propílico e isopropílico) son solubles en agua en todas proporciones. Su capacidad para participar en puentes de hidrógeno intermoleculares no sólo afecta a los puntos de ebullición de los alcoholes, sino también au-

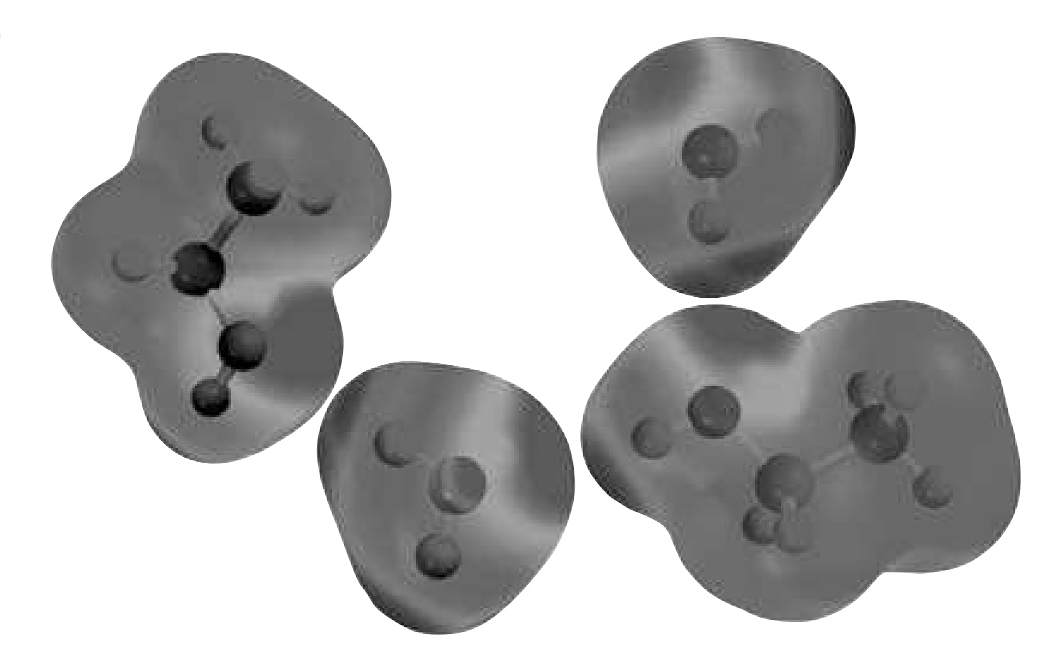


FIGURA 4.5 Puentes de hidrógeno entre moléculas de etanol y agua. (Vea sección a color, p. C-6.)

menta su solubilidad en agua. Las redes de puentes de hidrógeno del tipo mostrado en la figura 4.5, en el que moléculas de alcohol y agua se asocian entre sí, reemplazan a las redes de puentes de hidrógeno alcohol-alcohol y agua-agua presentes en las sustancias puras.

Los alcoholes superiores se vuelven más "parecidos a los hidrocarburos" y menos solubles en agua. El 1-octanol, por ejemplo, se disuelve hasta el punto de sólo 1 mL en 2 000 mL de agua. Conforme se hace más larga la cadena del alquilo, el efecto hidrofóbico (sección 2.17) se vuelve más importante, hasta el punto que rige la solubilidad de los alcoholes, más que los puentes de hidrógeno,.

Densidad. Los fluoruros y cloruros de alquilo son menos densos, y los bromuros y yoduros de alquilo más densos que el agua.

	$CH_3(CH_2)_6CH_2F$	$CH_3(CH_2)_6CH_2Cl$	$CH_3(CH_2)_6CH_2Br$	$CH_3(CH_2)_6CH_2I$
Densidad (20°C):	0.80 g/mL	0.89 g/mL	1.12 g/mL	1.34 g/mL

Debido a que los halogenuros de alquilo son insolubles en agua, una mezcla de un halogenuro de alquilo y agua se separa en dos capas. Cuando el halogenuro de alquilo es un fluoruro o un cloruro, se encuentra en la capa superior y el agua en la inferior. La situación se invierte cuando el halogenuro de alquilo es un bromuro o un yoduro. En estos casos el halogenuro de alquilo se encuentra en la capa inferior. La polihalogenación aumenta la densidad. Los compuestos CH_2Cl_2, $CHCl_3$ y CCl_4, por ejemplo, son todos más densos que el agua.

Todos los alcoholes líquidos tienen densidades de aproximadamente 0.8 g/mL y son, por consiguiente, menos densos que el agua.

4.7 PREPARACIÓN DE HALOGENUROS DE ALQUILO A PARTIR DE ALCOHOLES Y HALOGENUROS DE HIDRÓGENO

Gran parte de lo que hacen los químicos orgánicos tiene como objetivo metas prácticas. Los químicos en la industria farmacéutica sintetizan compuestos nuevos como fármacos potenciales para el tratamiento de enfermedades. Las sustancias químicas agrícolas diseñadas para incrementar la producción de cosechas incluyen compuestos orgánicos usados para el control de malezas, insecticidas y fungicidas. Entre los "bloques estructurales" usados como materias primas para preparar sustancias nuevas, los alcoholes y los halogenuros de alquilo son valiosos en especial.

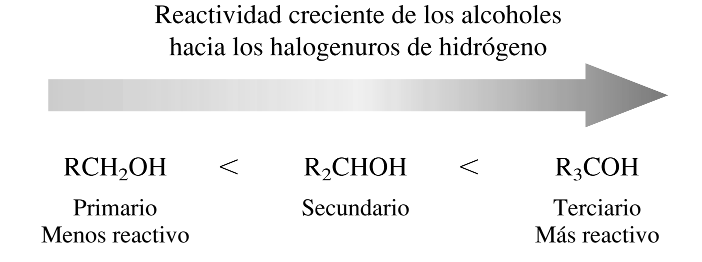
Las reacciones que se describen en el resto de este capítulo usan ya sea un alcano o un alcohol como materias primas para preparar un halogenuro de alquilo. Al saber cómo preparar halogenuros de alquilo, se podrán entender los capítulos posteriores, donde los halogenuros de alquilo tienen un papel importante en las transformaciones de los grupos funcionales clave. De igual importancia, la preparación de halogenuros de alquilo servirá como punto focal cuando se examinen los principios de los mecanismos de reacción. Se comenzará con la preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes por reacción con halogenuros de hidrógeno.

$$R{-}OH + H{-}X \longrightarrow R{-}X + H{-}OH$$

Alcohol | Halogenuro de hidrógeno | Halogenuro de alquilo | Agua

El orden de reactividad de los halogenuros de alquilo es paralela a su acidez: HI $>$ HBr $>$ HCl $>>$ HF. Sin embargo, el yoduro de hidrógeno se usa con poca frecuencia, y la reacción de los alcoholes con el fluoruro de hidrógeno no es un método útil para la preparación de fluoruros de alquilo.

Entre las diversas clases de alcoholes, se observa que los alcoholes terciarios son los más reactivos y los alcoholes primarios los menos reactivos. (Vea sección a color, p. C-6.)



En minutos, los alcoholes terciarios se convierten en cloruros de alquilo con un alto rendimiento al reaccionar con cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente e incluso menor.

$$(CH_3)_3COH + HCl \xrightarrow{25°C} (CH_3)_3CCl + H_2O$$

2-Metil-2-propanol (alcohol *ter*-butílico) | Cloruro de hidrógeno | 2-Cloro-2-metilpropano (cloruro de *ter*-butilo) (78-88%) | Agua

La eficiencia de una transformación sintética se expresa por lo normal como un **porcentaje de rendimiento**, o porcentaje de rendimiento teórico. **El rendimiento teórico** es la cantidad de producto que podría formarse si la reacción procediera hasta completarse y no condujera a ningún otro producto que no sean aquellos dados en la ecuación.

Los alcoholes secundarios y primarios no reaccionan con HCl a velocidades lo bastante rápidas para hacer de la preparación de los cloruros de alquilo correspondientes un método de valor práctico. Por consiguiente, se usa el halogenuro de hidrógeno más reactivo HBr; aun entonces, se requieren temperaturas elevadas para aumentar la velocidad de reacción.

$$C_6H_{11}{-}OH + HBr \xrightarrow{80\text{-}100°C} C_6H_{11}{-}Br + H_2O$$

Ciclohexanol | Bromuro de hidrógeno | Bromociclohexano (73%) | Agua

$$CH_3(CH_2)_5CH_2OH + HBr \xrightarrow{120°C} CH_3(CH_2)_5CH_2Br + H_2O$$

1-Heptanol | Bromuro de hidrógeno | 1-Bromoheptano (87-90%) | Agua

Puede llevarse a cabo la misma clase de transformación calentando un alcohol con bromuro de sodio y ácido sulfúrico.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{NaBr,\ H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2CH_2Br$$

1-Butanol (alcohol *n*-butílico) | 1-Bromobutano (70-83%) (bromuro de *n*-butilo)

Con frecuencia, se escribirán ecuaciones químicas en la forma abreviada mostrada aquí, en la cual los reactivos, en especial los inorgánicos, no se incluyen en el cuerpo de la ecuación sino

que están indicados sobre la flecha. Los productos inorgánicos, en este caso agua, por lo general se omiten.

PROBLEMA 4.8

Escriba ecuaciones químicas para la reacción que tiene lugar entre cada uno de los siguientes pares de reactivos:

a) 2-Butanol y bromuro de hidrógeno

b) 3-Etil-3-pentanol y cloruro de hidrógeno

c) 1-Tetradecanol y bromuro de hidrógeno

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Un alcohol y un halogenuro de hidrógeno reaccionan para formar un halogenuro de alquilo y agua. En este caso se aisló 2-bromobutano con un rendimiento de 73%.

$$\underset{\text{2-Butanol}}{CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{HBr} \longrightarrow \underset{\text{2-Bromobutano}}{CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

4.8 MECANISMO DE LA REACCIÓN DE LOS ALCOHOLES CON HALOGENUROS DE ALQUILO

La reacción de un alcohol con un halogenuro de hidrógeno es una **sustitución**. Un halógeno, por lo general cloro o bromo, reemplaza a un grupo hidroxilo como sustituyente del carbono. Llamar sustitución a la reacción indica la relación entre el reactivo orgánico y el producto, pero no revela el mecanismo. Al desarrollar un mecanismo para una reacción particular, se combinan algunos principios básicos de reactividad química con observaciones experimentales para deducir la secuencia de pasos más probable.

Considere la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno:

$$\underset{\text{Alcohol } ter\text{-butílico}}{(CH_3)_3COH} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{HCl} \longrightarrow \underset{\text{Cloruro de } ter\text{-butilo}}{(CH_3)_3CCl} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

El mecanismo aceptado por lo general para esta reacción se presenta como una serie de tres ecuaciones en el mecanismo 4.1. Se dice “aceptado por lo general” debido a que un mecanismo de reacción nunca puede demostrar ser el correcto. Un mecanismo es la mejor evaluación de cómo procede una reacción y debe explicar todas las observaciones experimentales. Si aparecen datos experimentales nuevos que están en conflicto con el mecanismo, el mecanismo debe modificarse para explicarlos. Si los datos nuevos son consistentes con el mecanismo propuesto, aumenta la confianza en que es probable que el mecanismo sea correcto.

Cada ecuación en el mecanismo 4.1 representa un **paso elemental** individual. Un paso elemental es aquel que implica sólo un estado de transición. Una reacción particular podría proceder por un camino de un solo paso elemental, en cuyo caso se describe como una **reacción concertada**, o por una serie de pasos elementales como en el mecanismo 4.1. Para ser válido un mecanismo propuesto debe satisfacer diversos criterios, uno de los cuales es que la suma de las ecuaciones de los pasos elementales debe corresponder con la ecuación para la reacción total. Antes de examinar cada paso en detalle, deberá verificarse que el proceso en el mecanismo 4.1 satisface este requisito.

Paso 1: Transferencia de protones

Se vio en el capítulo 1, en especial en la tabla 1.8, que los alcoholes se parecen al agua con respecto a su acidez de Brønsted (la capacidad para donar un protón *del oxígeno*). También se parecen al agua en su basicidad de Brønsted (la capacidad para aceptar un protón *en el oxígeno*). Del mismo modo en que la transferencia de protones a una molécula de agua forma un ion

MECANISMO 4.1 Formación de cloruro de *ter*-butilo a partir de alcohol *ter*-butílico y cloruro de hidrógeno

Reacción total:

$$(CH_3)_3COH + HCl \longrightarrow (CH_3)_3CCl + HOH$$

Alcohol *ter*-butílico — Cloruro de hidrógeno — Cloruro de *ter*-butilo — Agua

Paso 1: Protonación del alcohol *ter*-butílico para formar un ion alquiloxonio:

$$(CH_3)_3C\ddot{O}H + H{-}\ddot{Cl}: \underset{}{\overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons}} (CH_3)_3C\overset{+}{O}H_2 + :\ddot{Cl}:^-$$

Alcohol *ter*-butílico — Cloruro de hidrógeno — Ion *ter*-butiloxonio — Ion cloruro

Paso 2: Disociación del ion *ter*-butiloxonio para formar un carbocatión:

$$(CH_3)_3C\overset{+}{O}H_2 \overset{\text{lento}}{\rightleftharpoons} (CH_3)_3C^+ + :\ddot{O}H_2$$

Ion *ter*-butiloxonio — Catión *ter*-butilo — Agua

Paso 3: Captura del catión *ter*-butilo por el ion cloruro:

$$(CH_3)_3C^+ + :\ddot{Cl}:^- \xrightarrow{\text{rápido}} (CH_3)_3C{-}\ddot{Cl}:$$

Catión *ter*-butilo — Ion cloruro — Cloruro de *ter*-butilo

oxonio (ion hidronio, H_3O^+), la transferencia de protones a un alcohol forma un ion **alquiloxonio** (ROH_2^+).

$$(CH_3)_3C{-}\ddot{O}H + H{-}\ddot{Cl}: \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} (CH_3)_3C{-}\overset{+}{O}H_2 + :\ddot{Cl}:^-$$

Alcohol *ter*-butílico — Cloruro de hidrógeno — Ion *ter*-butiloxonio — Ion cloruro

Además, un ácido fuerte como HCl, que se ioniza por completo cuando se disuelve en agua, también se ioniza por completo cuando se disuelve en un alcohol. Muchas reacciones importantes de alcoholes implican ácidos fuertes ya sea como reactivos o como catalizadores. En todas estas reacciones el primer paso es la formación de un ion alquiloxonio por transferencia de un protón del ácido al alcohol.

La **molecularidad** de un paso elemental está dada por el número de especies que experimentan un cambio químico en ese paso. La transferencia de un protón del cloruro de hidrógeno al alcohol *ter*-butílico es **bimolecular** debido a que dos moléculas [HCl y $(CH_3)_3COH$] experimentan cambio químico.

El ion *ter*-butiloxonio formado en el paso 1 es un **intermediario**. No fue uno de los reactivos iniciales, ni se formó como uno de los productos finales. Más bien se forma en un paso

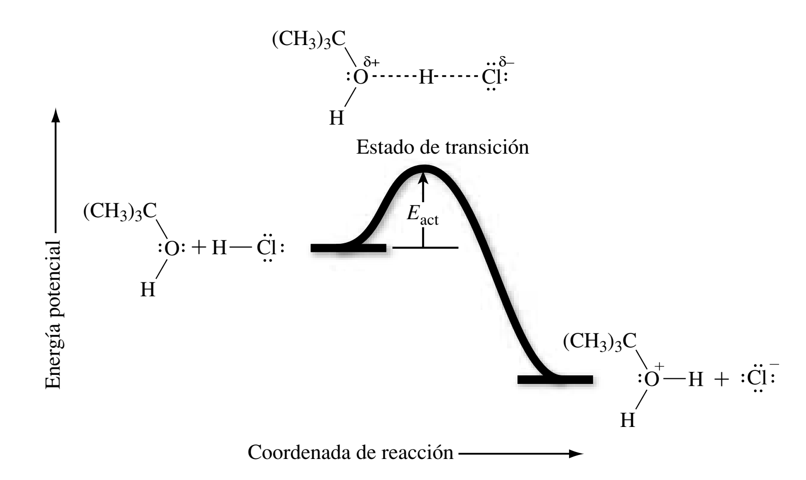


FIGURA 4.6 Diagrama de energía potencial para la transferencia de un protón del cloruro de hidrógeno al alcohol *ter*-butílico (paso 1 del mecanismo 4.1).

elemental, se consume en otro y se encuentra en el camino de la transformación de los reactivos en los productos.

Los diagramas de energía potencial son útiles en especial cuando se aplican a los mecanismos de reacción. En la figura 4.6 se muestra un diagrama de energía potencial para la transferencia de un protón del cloruro de hidrógeno al alcohol *ter*-butílico. La energía potencial del sistema se grafica contra la "coordenada de reacción" que es una medida del grado en que las moléculas que reaccionan han progresado en su camino hacia los productos. Vale la pena resaltar tres aspectos del diagrama:

- Debido a que éste es un paso elemental, implica un solo estado de transición.
- Se sabe que el paso es exotérmico, así que los productos se colocan más bajos en energía que los reactivos.
- Las transferencias de protones de ácidos fuertes a agua y alcoholes se clasifican entre los procesos químicos más rápidos y ocurren casi tan rápido como las moléculas colisionan entre sí. Por tanto, la altura de la barrera energética, la *energía de activación* (E_{act}) para la transferencia de protones, debe ser bastante baja.

El premio Nobel de Química de 1967 fue compartido por Manfred Eigen, un químico alemán que desarrolló métodos nuevos para medir las velocidades de reacciones muy rápidas como las transferencias de protones.

La naturaleza concertada de la transferencia de protones contribuye a su velocidad rápida. El costo de energía de la ruptura del enlace H—Cl es compensado en parte por la energía liberada al formar el nuevo enlace entre el protón transferido y el oxígeno del alcohol. Por tanto, la energía de activación es mucho menor de lo que sería para un proceso hipotético de dos pasos en el que el enlace H—Cl se rompe primero, seguido por la formación de un enlace entre el H^+ y el alcohol.

La especie presente en el estado de transición no es una estructura estable y no puede aislarse ni examinarse en forma directa. Se supone que su estructura es una en la que el protón que se está transfiriendo está unido en forma parcial al cloro y al oxígeno en forma simultánea, aunque no necesariamente en la misma extensión.

Las líneas punteadas en las estructuras del estado de transición representan enlaces *parciales*; es decir, enlaces en el proceso de formarse o romperse.

$(CH_3)_3C$
:O$^{\delta+}$----H----:Cl:$^{\delta-}$
H

Inferir la estructura de un estado de transición con base en los reactivos y productos del paso elemental en el que está implicada, es una práctica consagrada en la química orgánica. Hablando en forma específica de estados de transición, George S. Hammond sugirió que *si dos estados son similares en energía*, *son similares en estructura*. Esta lógica se conoce como **postulado de Hammond**. Uno de sus corolarios es que la estructura de un estado de transición se parece más al estado inmediato precedente o al siguiente, al que esté más cerca en energía. En

Hammond formuló su propuesta en 1955 mientras estaba en la Universidad Estatal de Iowa. Más tarde realizó un trabajo pionero en fotoquímica orgánica en CalTech.

el caso de la transferencia exotérmica de protones en la figura 4.6, el estado de transición está más cerca en energía a los reactivos y por tanto se parece más a ellos que a los productos en este paso. Con frecuencia se llama a esto estado de transición "temprano". El siguiente paso de este mecanismo proporciona un ejemplo de un estado de transición "tardío".

Paso 2: Formación del carbocatión

En el segundo paso del proceso descrito en el mecanismo 4.1, el ion alquiloxonio se disocia en una molécula de agua y un **carbocatión**, un ion que contiene un carbono con carga positiva.

$$(CH_3)_3C{-}\overset{+}{O}H_2 \xrightleftharpoons{\text{lento}} (CH_3)_3C^+ + H_2\ddot{O}:$$

Ion *ter*-butiloxonio   Catión *ter*-butilo   Agua

Una forma de nombrar a los carbocationes en el sistema de la IUPAC es anteponer la palabra "catión" al nombre del grupo alquilo.

Sólo una especie, el ion *ter*-butiloxonio, experimenta un cambio químico en este paso. Por consiguiente, el paso es **unimolecular**.

Como el ion *ter*-butiloxonio, el catión *ter*-butilo es un intermediario en el camino de la reacción. Sin embargo, es una especie relativamente inestable y su formación por disociación del ion alquiloxonio es endotérmica. El paso 2 es el más lento en el mecanismo y tiene la energía de activación más alta. La figura 4.7 muestra un diagrama de energía potencial para este paso.

- Debido a que este paso es endotérmico, los productos de él se colocan más altos en energía que los reactivos.
- El estado de transición está más cerca en energía del carbocatión (catión *ter*-butilo); así, de acuerdo con el postulado de Hammond, su estructura se parece más al carboca-

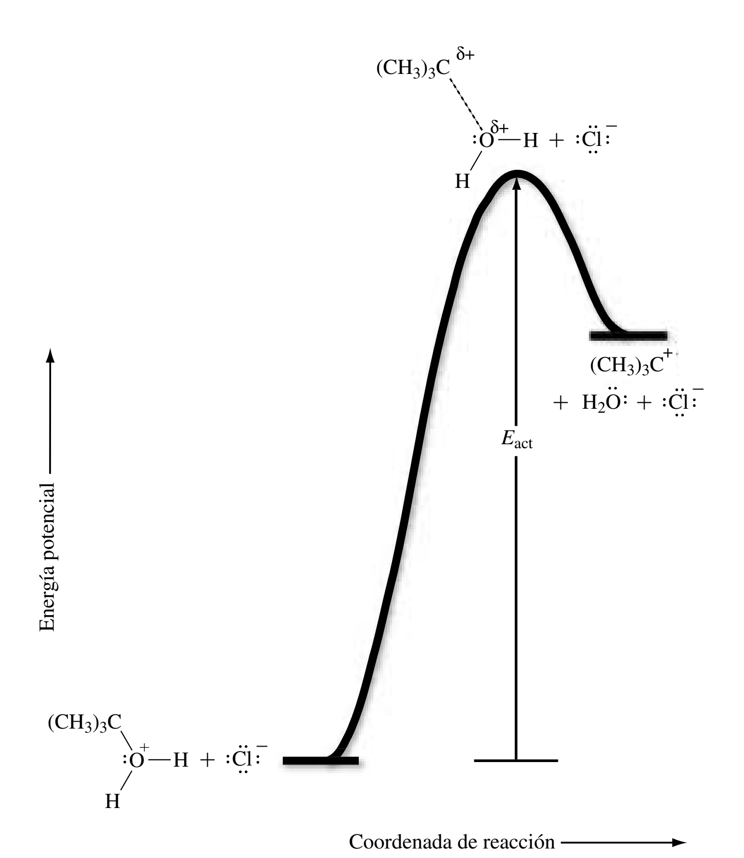


FIGURA 4.7 Diagrama de energía potencial para la disociación del ion *ter*-butiloxonio a catión *ter*-butilo (paso 2 del mecanismo 4.1).

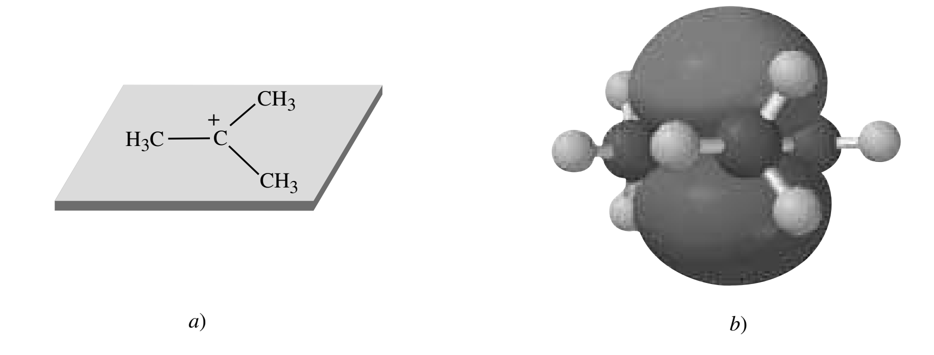


FIGURA 4.8 Catión *ter*-butilo. *a*) El carbono con carga positiva tiene hibridación sp^2. Cada grupo metilo está unido al carbono con carga positiva por un enlace σ, y estos tres enlaces se encuentran en el mismo plano. *b*) El carbono con hibridación sp^2 tiene un orbital 2*p* vacío, el eje del cual es perpendicular al plano de los átomos de carbono.

ción que al ion *ter*-butiloxonio. El estado de transición tiene un considerable "carácter de carbocatión", lo que quiere decir que en el carbono se ha desarrollado un grado significativo de carga positiva.

$$(CH_3)_3\overset{\delta+}{C}\text{----}\overset{\delta+}{\ddot{O}}(H)_2$$

Hay una amplia evidencia de una variedad de fuentes de que los carbocationes son intermediarios en algunas reacciones químicas, pero casi siempre son demasiado inestables para aislarse. La razón más simple que explica la inestabilidad de los carbocationes es que el carbono con carga positiva sólo tiene seis electrones en su capa de valencia; la regla del octeto no se satisface para el carbono con carga positiva.

Las propiedades del catión *ter*-butilo pueden entenderse al analizar su estructura, la cual se muestra en la figura 4.8. Con sólo seis electrones de valencia, los cuales están distribuidos entre tres enlaces σ que están en el mismo plano, el carbono con carga positiva tiene hibridación sp^2. El orbital 2*p* no hibridado que permanece en el carbono que tiene carga positiva no contiene electrones; su eje es perpendicular al plano de los enlaces que unen al carbono con los tres grupos metilo.

La carga positiva en el carbono y el orbital *p* vacío se combinan para hacer que los carbocationes sean fuertemente **electrofílicos** ("afines a los electrones" o "buscadores de electrones"). Los electrófilos son ácidos de Lewis (sección 1.17). Aceptan pares de electrones y reaccionan con bases de Lewis (donadoras de pares de electrones). El paso 3, el cual sigue y completa el mecanismo, es una reacción ácido de Lewis/base de Lewis. Se volverá a los carbocationes y se describirán con más detalle en la sección 4.10.

Paso 3: Reacción del catión* ter-*butilo con el ion cloruro

Las bases de Lewis que reaccionan con electrófilos se llaman **nucleófilos** ("buscadores de núcleos"). Tienen un par de electrones no compartido que pueden usar en la formación de un enlace covalente. En el paso 3 del mecanismo 4.1 el nucleófilo es el ion cloruro.

$$(CH_3)_3C^+ \quad + \quad :\ddot{\underset{..}{Cl}}:^- \xrightarrow{\text{rápido}} (CH_3)_3C{-}\ddot{\underset{..}{Cl}}:$$

Catión *ter*-butilo (electrófilo) — Ion cloruro (nucleófilo) — Cloruro de *ter*-butilo

El paso 3 es bimolecular debido a que dos especies, el carbocatión y el ion cloruro, reaccionan juntas. La figura 4.9 muestra un diagrama de energía potencial para este paso.

- El paso es exotérmico; conduce del carbocatión intermediario a los productos estables que se aislan de la reacción.
- La energía de activación para este paso es pequeña, y la formación del enlace entre el ion positivo y el ion negativo ocurre con rapidez.

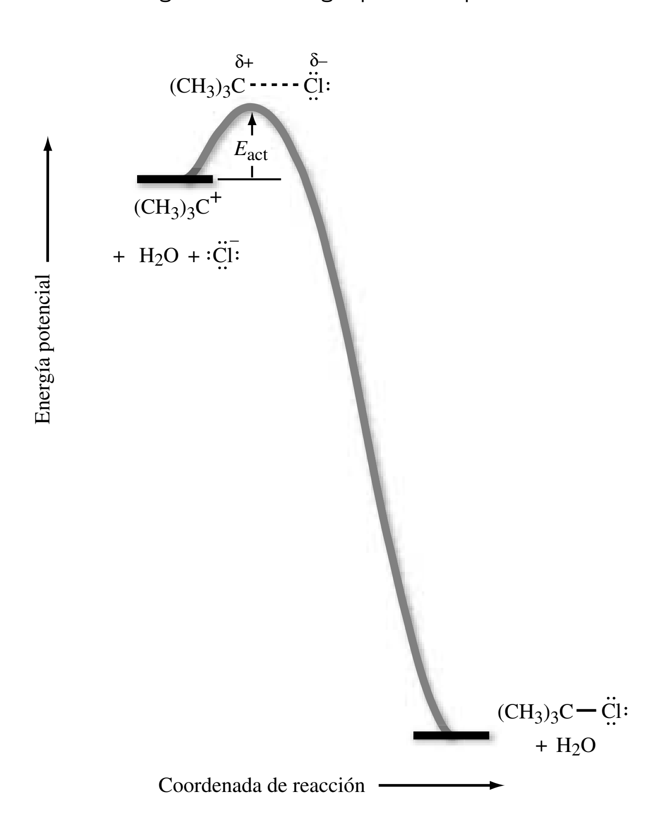


FIGURA 4.9 Diagrama de energía potencial para la reacción del catión *ter*-butilo con el anión cloruro (paso 3 del mecanismo 4.1).

- El estado de transición para este paso implica la formación de un enlace parcial entre el catión *ter*-butilo y el ion cloruro.

$$(CH_3)_3\overset{\delta+}{C}\text{----}\overset{\delta-}{:\ddot{C}l:}$$

Como se muestra en la figura 4.10, la interacción electrónica crucial sucede entre un par electrónico no compartido del Cl^- y el orbital 2*p* vacío del carbono con carga positiva del $(CH_3)_3C^+$.

4.9 DIAGRAMAS DE ENERGÍA POTENCIAL PARA REACCIONES DE PASOS MÚLTIPLES: EL MECANISMO S_N1

Se acaba de ver cómo la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno, escrita como una serie de pasos elementales en el mecanismo 4.1, puede complementarse con diagramas de energía potencial (figuras 4.6, 4.7 y 4.9). Se completará el panorama de la energía al com-

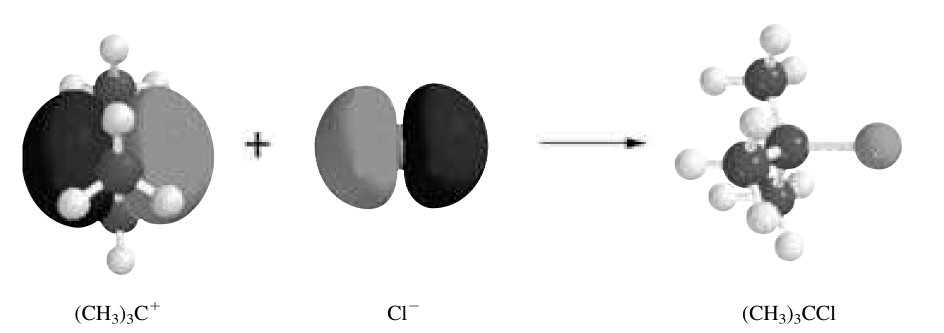


FIGURA 4.10 Combinación del catión *ter*-butilo y el anión cloruro para formar cloruro de *ter*-butilo. El traslape en fase entre el orbital *p* vacío del $(CH_3)_3C^+$ y un orbital *p* lleno de Cl^- forma un enlace σ C—Cl.

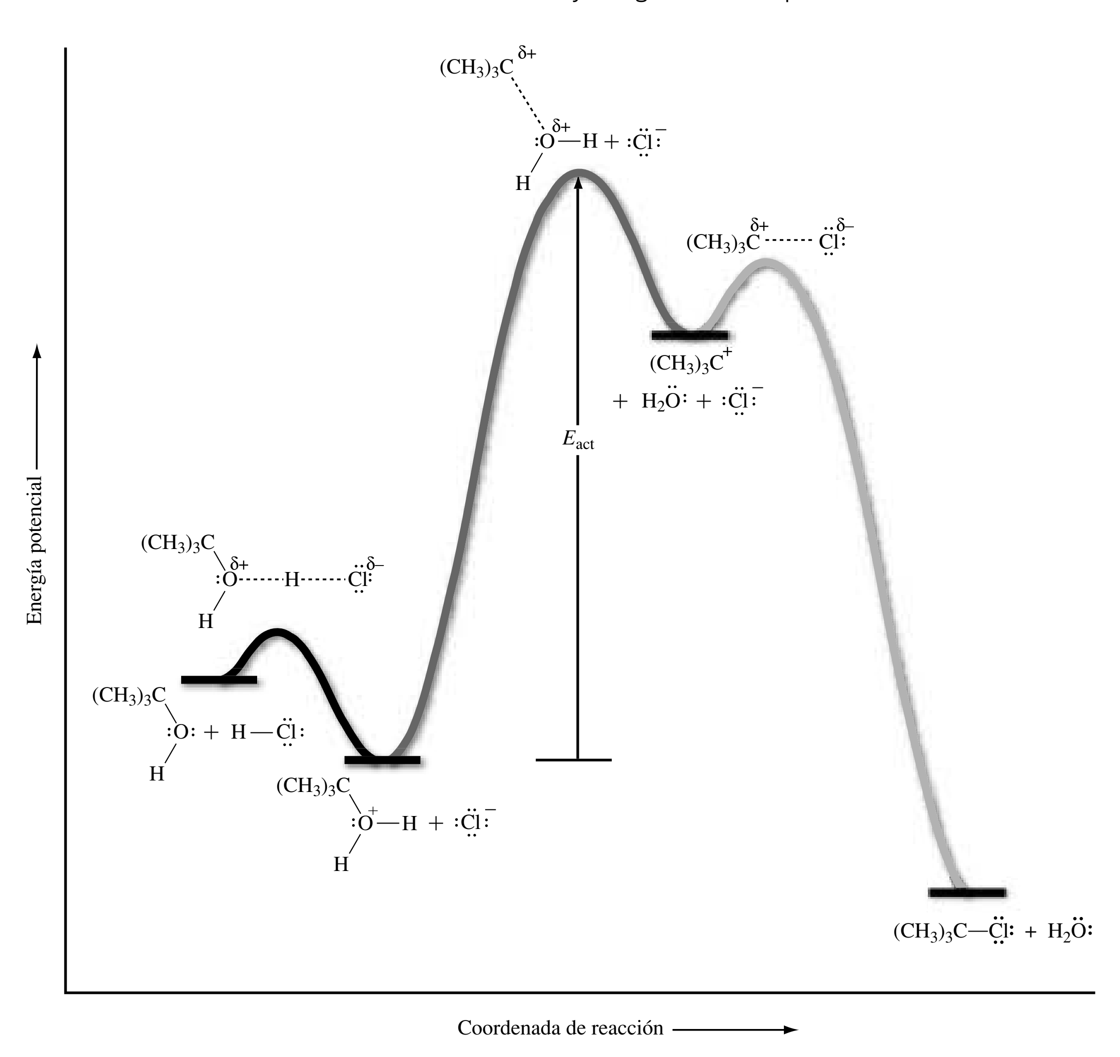


FIGURA 4.11 Diagrama de energía potencial para la reacción del alcohol *ter*-butílico y cloruro de hidrógeno de acuerdo con el mecanismo S_N1 (mecanismo 4.1).

binar los tres diagramas separados en uno que abarque el proceso entero. Este diagrama combinado (figura 4.11) tiene tres crestas y dos valles. Las crestas corresponden a estados de transición, uno por cada uno de los tres pasos elementales. Los valles corresponden a las especies intermediarias reactivas, el ion *ter*-butiloxonio y el catión *ter*-butilo, formadas en un paso y consumidas en otro.

Con las energías potenciales mostradas en una escala común, se ve que el estado de transición para la formación del $(CH_3)_3C^+$ es el punto de energía más alto en el diagrama. Una reacción no puede proceder más rápido que su paso más lento, al cual se hace referencia como **paso determinante de la velocidad**. En la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno, la formación del carbocatión por disociación del ion alquiloxonio es el paso determinante de la velocidad.

Las reacciones de sustitución, de las cuales la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno no es más que un ejemplo, se expondrán con más detalle en el capítulo 8. Ahí, se usará en forma extensa una notación introducida originalmente por sir Christopher Ingold. Ingold propuso el símbolo S_N para representar la *sustitución nucleofílica*, seguido por el número *1* o *2* según sea que el paso determinante de la velocidad sea unimolecular o bimolecular. Se dice que la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno, por ejemplo, sigue un **mecanismo S_N1** debido a que su paso lento (disociación del ion *ter*-butiloxonio) es unimolecular. Sólo el ion alquiloxonio experimenta un cambio químico en este paso.

4.10 ESTRUCTURA, ENLACES Y ESTABILIDAD DE LOS CARBOCATIONES

Como se acaba de ver, el paso determinante de la velocidad en la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno es la formación del carbocatión $(CH_3)_3C^+$. Evidencia convincente de una variedad de fuentes indica que los carbocationes pueden existir, pero son relativamente inestables. Cuando los carbocationes están implicados en reacciones químicas, como intermediarios reactivos, son formados despacio en un paso y consumidos con rapidez en el siguiente.

Otros numerosos estudios han mostrado que *los grupos alquilo unidos en forma directa al carbono con carga positiva estabilizan al carbocatión*. La figura 4.12 ilustra esta generalización para el CH_3^+, $CH_3CH_2^+$, $(CH_3)_2CH^+$ y $(CH_3)_3C^+$. Entre este grupo, el CH_3^+ es el menos estable y el $(CH_3)_3C^+$ el más estable.

Los carbocationes se clasifican con base en el grado de sustitución del carbono con carga positiva. La carga positiva está en un carbono primario en $CH_3CH_2^+$, en un carbono secundario en $(CH_3)_2CH^+$ y en un carbono terciario en $(CH_3)_3C^+$. El catión etilo es un carbocatión primario, el catión isopropilo es un carbocatión secundario y el catión *ter*-butilo es un carbocatión terciario.

En lo que se refiere a los carbocationes, el CH_3^+ es inestable en particular, y su existencia como un intermediario en reacciones químicas nunca se ha demostrado. Los carbocationes primarios, aunque más estables que el CH_3^+, aún son demasiado inestables para estar implicados como intermediarios en reacciones químicas. El umbral de estabilidad se alcanza con los carbocationes secundarios. Se cree que muchas reacciones, incluyendo la reacción de alcoholes secundarios con halogenuros de hidrógeno, implican carbocationes secundarios. La evidencia en apoyo de los intermediarios carbocationes terciarios es la más fuerte hasta la fecha.

PROBLEMA 4.9

De los carbocationes isoméricos $C_5H_{11}^+$, ¿cuál es el más estable?

Los grupos alquilo estabilizan los carbocationes al ceder densidad electrónica al carbono con carga positiva, dispersando por ello la carga positiva. La figura 4.13 ilustra esta dispersión de la carga al comparar los mapas del potencial electrostático del CH_3^+, $CH_3CH_2^+$, $(CH_3)_2CH^+$ y $(CH_3)_3C^+$. La intensidad del azul a la izquierda refleja la mayor dispersión de carga positiva conforme aumenta el número de grupos metilo en el carbono con carga positiva.

La dispersión de la carga positiva va de la mano con la deslocalización electrónica. La redistribución de la carga negativa, los electrones, es responsable de la dispersión de la carga

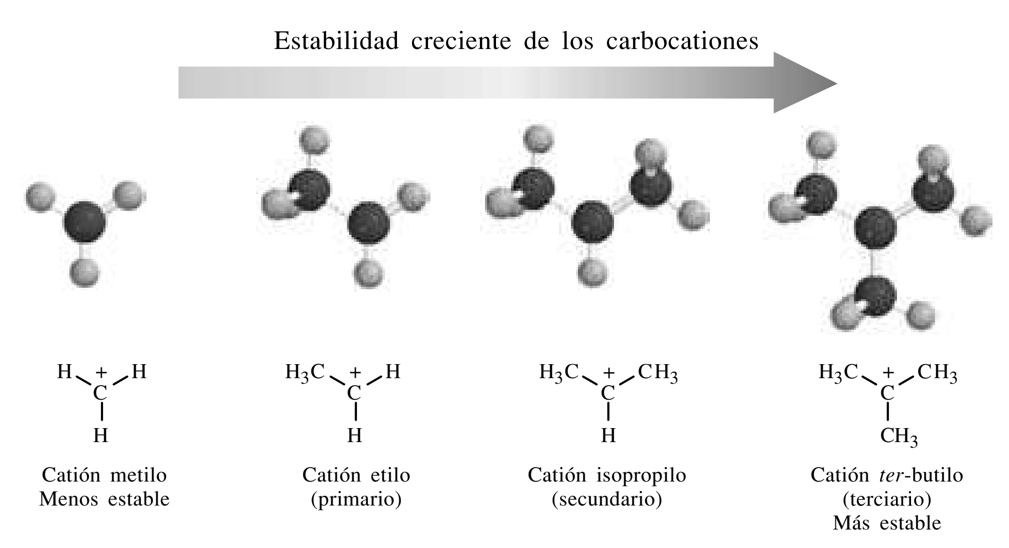


FIGURA 4.12 El orden de estabilidad de los carbocationes es metilo < primario < secundario < terciario. Los grupos alquilo que están unidos en forma directa al carbono con carga positiva estabilizan los carbocationes. (Vea sección a color, p. C-6.)

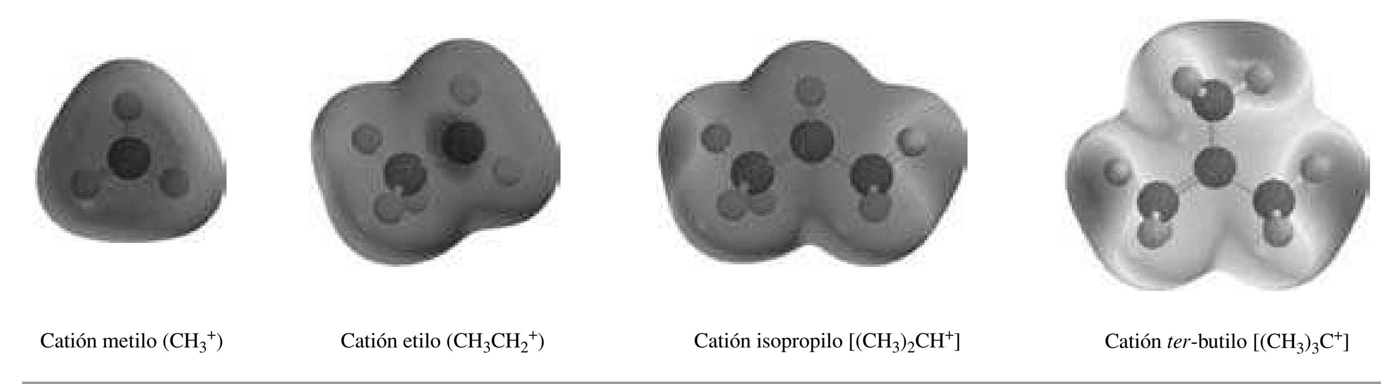


FIGURA 4.13 Mapas del potencial electrostático de carbocationes. La carga positiva (azul) está más concentrada en el CH_3^+ y más dispersa en el $(CH_3)_3C^+$. (Los potenciales electrostáticos fueron representados con la misma escala para permitir una comparación directa.) (Vea sección a color, p. C-7.)

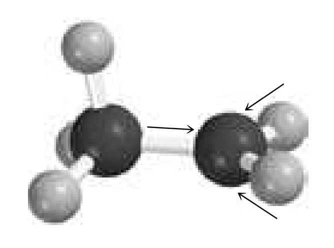


FIGURA 4.14 La carga en el catión etilo es estabilizada por polarización de la distribución electrónica de los enlaces σ hacia el átomo de carbono con carga positiva. Los grupos alquilo liberan electrones mejor que el hidrógeno.

positiva. Hay dos formas principales en que el metilo y otros grupos alquilo actúan como fuentes de electrones para estabilizar carbocationes:

- Efecto inductivo (por polarización de enlaces σ)
- Hiperconjugación (deslocalización electrónica por traslape de orbitales)

Se recordará de la sección 1.15 que el efecto inductivo es un efecto de un sustituyente que cede o retira electrones que es transmitido por la polarización de enlaces σ. Como se ilustra para el $CH_3CH_2^+$ en la figura 4.14, el carbono con carga positiva atrae los electrones en sus enlaces σ hacia sí mismo y los retira de los átomos unidos a él. Los electrones en un enlace C—C son más polarizables que los de un enlace C—H, de modo que al reemplazar los hidrógenos por grupos alquilo se reduce la carga neta en el carbono con carga positiva. Los grupos alquilo son sustituyentes que ceden de electrones por efecto inductivo. Cuantos más grupos alquilo estén unidos en forma directa al carbono con carga positiva, será más estable el carbocatión.

PROBLEMA 4.10

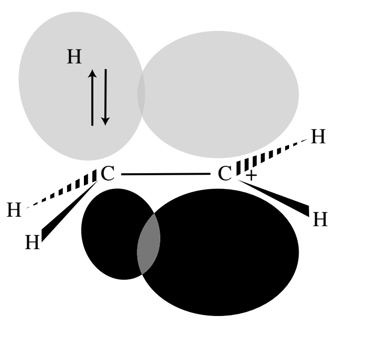
¿Cuál se esperaría que fuera más estable: $(CH_3)_3C^+$ o $(CF_3)_3C^+$? ¿Por qué?

La **hiperconjugación** se refiere a la deslocalización electrónica de un enlace σ por medio de un sistema de traslape de orbitales. De nuevo considere el $CH_3CH_2^+$, esta vez dirigiendo la atención a los electrones en los enlaces C—H del grupo CH_3. La figura 4.15*a* ilustra cómo un orbital asociado con el grupo CH_3 del $CH_3CH_2^+$ puede traslaparse con el orbital *p* vacío del carbono con carga positiva para formar un orbital extendido que abarque ambos. Esto permite que los electrones de los enlaces C—H del grupo CH_3 sean compartidos por ambos carbonos y dispersa la carga positiva.

El enfoque de enlace de valencia para la hiperconjugación representada en la figura 4.15*a* encuentra un paralelo en la representación de orbitales moleculares del $CH_3CH_2^+$. Uno de los OM de enlace llenos del $CH_3CH_2^+$ (figura 4.15*b*) es en esencia una combinación del orbital *p* del carbono con carga positiva y orbitales asociados con el grupo CH_3. El par de electrones de este orbital es compartido por el grupo CH_3 y el carbono con carga positiva.

Cuando se aplica la hiperconjugación a carbocationes más complicados que el $CH_3CH_2^+$, es útil analizar varios de los enlaces. Se comienza con el carbono con carga positiva y se marcan los tres enlaces que se originan de él con la letra griega α. Se continúa hacia la cadena, marcando los enlaces del siguiente carbono con la letra β, aquéllos del siguiente carbono γ, y así en forma sucesiva.

$$\overset{\gamma|}{\underset{\gamma|}{\overset{\gamma}{—}C}}\overset{}{\underset{\beta}{—}}\overset{\beta|}{\underset{\beta|}{C}}\overset{\alpha}{—}\overset{\alpha\diagup}{\underset{\alpha\diagdown}{C^+}}$$



a) Enlace de valencia



b) Orbital molecular

FIGURA 4.15 Dos vistas de la estabilización del $CH_3CH_2^+$ por hiperconjugación. *a*) *Enlace de valencia:* el traslape del orbital 2*p* vacío del carbono con carga positiva con el orbital σ de un enlace C—H deslocaliza los electrones σ y dispersa la carga positiva. *b*) *Orbital molecular:* uno de los orbitales moleculares del $CH_3CH_2^+$ abarca tanto al grupo CH_3 como al carbono con carga positiva; es un OM de enlace y contiene dos electrones.

Sólo los electrones en enlaces β al carbono con carga positiva pueden estabilizar un carbocatión por hiperconjugación. Es más, no importa si un H u otro carbono está en el extremo del enlace β; la estabilización por hiperconjugación todavía operará. El punto clave es que los electrones en los enlaces β respecto al carbono con carga positiva, son más estabilizadores que los electrones en un enlace α $^+$C—H. Por tanto, el reemplazo sucesivo de primero uno, luego dos, luego tres hidrógenos del CH_3^+ por grupos alquilo aumenta las oportunidades para la hiperconjugación, la cual es consistente con el orden observado de estabilidad de los carbocationes: $CH_3^+ < CH_3CH_2^+ < (CH_3)_2CH^+ < (CH_3)_3C^+$.

PROBLEMA 4.11

Para el caso general de R = cualquier grupo alquilo, ¿cuántos pares electrónicos enlazados están implicados en la estabilización de R_3C^+ por hiperconjugación? ¿Cuántos en R_2CH^+? ¿En RCH_2^+?

En resumen, el factor más importante a considerar al evaluar la estabilidad de un carbocatión es el grado de sustitución en el carbono con carga positiva.

$$CH_3^+ < RCH_2^+ < R_2CH^+ < R_3C^+$$

Metilo (Menos estable) — Primario — Secundario — Terciario (Más estable)

Se verán numerosas reacciones que implican carbocationes como intermediarios conforme se avance en el texto, así que es importante entender cómo su estructura determina su estabilidad.

4.11 EFECTO DE LA ESTRUCTURA DE LOS ALCOHOLES EN LA VELOCIDAD DE REACCIÓN

Para que sea válido un mecanismo de reacción propuesto, la suma de sus pasos elementales debe ser igual a la ecuación para la reacción total y el mecanismo debe ser consistente con todas las observaciones experimentales. El proceso S_N1 establecido en el mecanismo 4.1 satisface el primer criterio. ¿Qué hay del segundo?

Un hecho experimental importante es que la velocidad de reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno aumenta en el orden primario < secundario < terciario. Este orden de reactividad es paralelo al orden de estabilidad de los carbocationes y se explica con facilidad por el mecanismo que se ha esbozado.

El paso determinante de la velocidad en el mecanismo S_N1 es la disociación del ion alquiloxonio al carbocatión.

$$C{-}\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \overset{\delta+}{C}{\cdots}\overset{\delta+}{O}H_2 \longrightarrow C^+ + :\ddot{O}H_2$$

Ion alquiloxonio — Estado de transición — Carbocatión — Agua

La velocidad de este paso es proporcional a la concentración del ion alquiloxonio:

$$\text{Velocidad} = k[\text{ion alquiloxonio}]$$

La velocidad de cualquier reacción química aumenta con el incremento de la temperatura. Por tanto, el valor de k para una reacción no es constante, sino que aumenta conforme se incrementa la temperatura.

donde k es una constante de proporcionalidad llamada *constante de velocidad*. El valor de k se relaciona con la energía de activación para la disociación del ion alquiloxonio y es diferente para diferentes iones alquiloxonio. Una energía de activación baja implica un valor grande de k y una velocidad rápida de disociación del ion alquiloxonio. A la inversa, una energía de activación grande se caracteriza por una k pequeña para la disociación y una velocidad lenta.

El estado de transición está más cerca en energía al carbocatión y, de acuerdo con el postulado de Hammond, se parece más a él que al ion alquiloxonio. Por tanto, las características estructurales que estabilizan a los carbocationes estabilizan a los estados de transición que conducen a ellos. Se desprende, por consiguiente, que los iones alquiloxonio derivados de alcoholes terciarios tienen una energía de activación menor para la disociación y son convertidos en sus correspondientes carbocationes más rápido que aquellos derivados de alcoholes secundarios y primarios. Dicho en forma sencilla: *los carbocationes más estables se forman más rápido que los menos estables*. La figura 4.16 expresa este principio por medio de un diagrama de energía potencial.

Por lo general, se acepta que el mecanismo S_N1 es correcto para la reacción de alcoholes terciarios y secundarios con halogenuros de hidrógeno. Es casi seguro que *no* sea correcto para el alcohol metílico y los alcoholes primarios debido a que se cree que los carbocationes metilo y primarios son demasiado inestables y las energías de activación para su formación de-

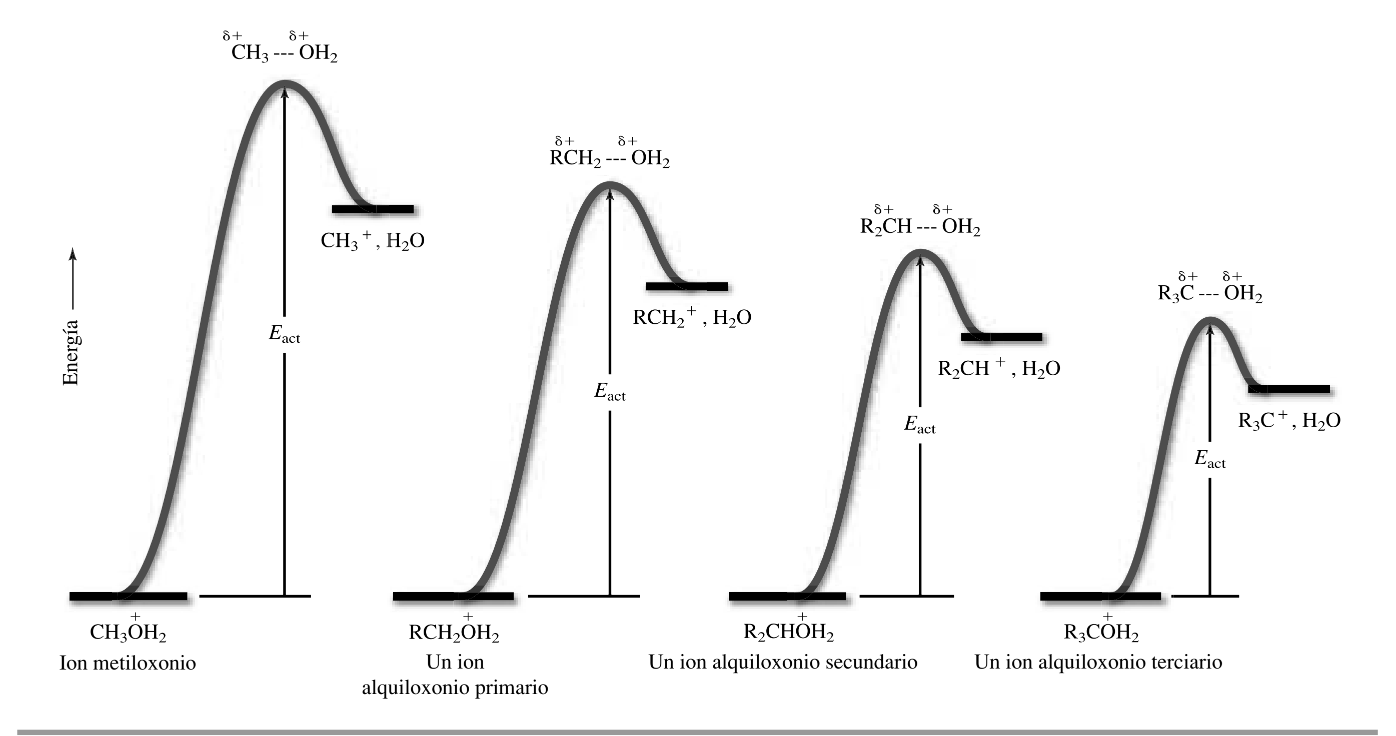


FIGURA 4.16 Energías de activación para la formación de carbocationes a partir de iones alquiloxonio de alcohol metílico, alcoholes primarios, secundarios y terciarios.

masiado altas, para que estén implicados de manera razonable. La siguiente sección describe cómo se convierten el alcohol metílico y los alcoholes primarios en sus correspondientes halogenuros por un mecanismo relacionado con el S_N1, pero diferente.

4.12 REACCIÓN DEL ALCOHOL METÍLICO Y ALCOHOLES PRIMARIOS CON HALOGENUROS DE HIDRÓGENO: EL MECANISMO S_N2

A diferencia de los carbocationes terciarios y secundarios, el carbocatión metilo y los carbocationes primarios tienen una energía demasiado alta para ser intermediarios en reacciones químicas. Sin embargo, el alcohol metílico y los alcoholes primarios son convertidos, aunque bastante despacio, en halogenuros de alquilo por tratamiento con halogenuros de hidrógeno. Por consiguiente, deben seguir algún otro mecanismo que evite los intermediarios carbocationes. Este proceso alternativo se expone en el mecanismo 4.2 para la reacción del 1-heptanol con bromuro de hidrógeno.

El primer paso de este nuevo mecanismo es exactamente el mismo que se vio antes para la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno: la formación de un ion alquiloxonio por transferencia de un protón del halogenuro de hidrógeno al alcohol. Como en el ejemplo anterior, ésta es una reacción ácido-base de Brønsted rápida y reversible.

La diferencia principal entre los dos mecanismos está en el segundo paso. El segundo paso en la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno es la disociación unimolecular del ion *ter*-butiloxonio en el catión *ter*-butilo y agua. Sin embargo, el ion heptiloxonio, en vez de disociarse a un carbocatión primario inestable, reacciona en forma diferente. Es atacado por el ion bromuro, el cual actúa como un nucleófilo. Se puede representar el paso 2 y su estado de transición como:

$$:\ddot{\underset{..}{Br}}:^{-} \;\; \underset{|}{\overset{CH_3(CH_2)_5}{}}CH_2-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \overset{\delta-}{:\ddot{\underset{..}{Br}}}\cdots\cdots CH_2\cdots \overset{\delta+}{O}H_2 \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Br}}-CH_2(CH_2)_5CH_3 + :\ddot{O}H_2$$

Estado de transición

MECANISMO 4.2 Formación de 1-bromoheptano a partir de 1-heptanol y bromuro de hidrógeno

Reacción general:

$$CH_3(CH_2)_5CH_2OH \quad + \quad HBr \longrightarrow CH_3(CH_2)_5CH_2Br \quad + \quad H_2O$$

1-Heptanol   Bromuro de hidrógeno   1-Bromoheptano   Agua

Paso 1: Protonación del 1-heptanol para formar el ion alquiloxonio correspondiente:

$$CH_3(CH_2)_5CH_2-\ddot{O}H \quad + \quad H-\ddot{\underset{..}{Br}}: \xrightleftharpoons{\text{rápido}} CH_3(CH_2)_5CH_2-\overset{+}{O}H_2 \quad + \quad :\ddot{\underset{..}{Br}}:^{-}$$

1-Heptanol   Bromuro de hidrógeno   Ion heptiloxonio   Ion bromuro

Paso 2: Ataque nucleofílico al ion alquiloxonio por el ion bromuro:

$$:\ddot{\underset{..}{Br}}:^{-} \quad CH_3(CH_2)_5CH_2-\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{\text{lento}} CH_3(CH_2)_5CH_2-\ddot{\underset{..}{Br}}: \quad + \quad :\ddot{O}H_2$$

Ion bromuro   Ion heptiloxonio   1-Bromoheptano   Agua

El ion bromuro forma un enlace con el carbono primario "desplazando" una molécula de agua. Este paso es bimolecular porque implica tanto al ion bromuro como al ion heptiloxonio. El paso 2 es más lento que la transferencia del protón en el paso 1, así que es determinante de la velocidad. Usando la terminología de Ingold, se clasifican las sustituciones nucleofílicas, cuyo paso determinante de la velocidad es bimolecular, por el símbolo de mecanismo $\mathbf{S_N2}$.

PROBLEMA 4.12

Dibuje un diagrama de energía potencial para la reacción del 1-heptanol con bromuro de hidrógeno, poniendo mucha atención en la posición y estructuras de los intermediarios y estados de transición.

PROBLEMA 4.13

El 1-butanol y el 2-butanol se convierten en sus correspondientes bromuros al ser calentados con bromuro de hidrógeno. Escriba un mecanismo adecuado para cada reacción, y asigne a cada uno el símbolo apropiado (S_N1 o S_N2).

Es importante señalar que aunque el alcohol metílico y los alcoholes primarios reaccionan con halogenuros de hidrógeno por un mecanismo que implica menos pasos que las correspondientes reacciones de los alcoholes secundarios y terciarios, menos pasos no se traducen en velocidades de reacción más rápidas. Recuerde que el orden de reactividad de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno es terciario > secundario > primario. La velocidad de reacción está regida por la energía de activación del paso más lento, sin importar cuántos pasos haya.

Los mecanismos S_N1 y S_N2 están entre los mecanismos fundamentales y más importantes en la química orgánica. Hay mucho más que decir sobre ellos en el capítulo 8.

4.13 OTROS MÉTODOS PARA CONVERTIR ALCOHOLES EN HALOGENUROS DE ALQUILO

Los halogenuros de alquilo son materias primas tan útiles para preparar otros tipos de grupos funcionales que los químicos han desarrollado varios métodos diferentes para convertir los alcoholes en halogenuros de alquilo. Dos métodos, basados en los reactivos inorgánicos *cloruro de tionilo* y *tribromuro de fósforo*, merecen mención especial.

El cloruro de tionilo reacciona con los alcoholes para formar cloruros de alquilo. Los productos secundarios inorgánicos en la reacción, dióxido de azufre y cloruro de hidrógeno, son gases a temperatura ambiente y se eliminan con facilidad, lo que facilita aislar el cloruro de alquilo.

$$ROH + SOCl_2 \longrightarrow RCl + SO_2 + HCl$$

Alcohol | Cloruro de tionilo | Cloruro de alquilo | Dióxido de azufre | Cloruro de hidrógeno

Debido a que los alcoholes terciarios se convierten fácilmente en cloruros con el cloruro de hidrógeno, el cloruro de tionilo se usa principalmente para preparar cloruros de alquilo primarios y secundarios. Las reacciones con cloruro de tionilo por lo normal se llevan a cabo en presencia de carbonato de potasio o de piridina, una base orgánica débil.

$$CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[K_2CO_3]{SOCl_2} CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3$$

2-Octanol → 2-Clorooctano (81%)

$$(CH_3CH_2)_2CHCH_2OH \xrightarrow[\text{piridina}]{SOCl_2} (CH_3CH_2)_2CHCH_2Cl$$

2-Etil-1-butanol → 1-Cloro-2-etilbutano (82%)

El tribromuro de fósforo reacciona con alcoholes para formar bromuros de alquilo y ácido fosforoso.

$$3ROH + PBr_3 \longrightarrow 3RBr + H_3PO_3$$

Alcohol | Tribromuro de fósforo | Bromuro de alquilo | Ácido fosforoso

El ácido fosforoso es soluble en agua y puede eliminarse lavando el halogenuro de alquilo con agua o con una base acuosa diluida.

$$(CH_3)_2CHCH_2OH \xrightarrow{PBr_3} (CH_3)_2CHCH_2Br$$

Alcohol isobutílico → Bromuro de isobutilo (55-60%)

H OH → H Br (con PBr_3)

Ciclopentanol → Bromuro de ciclopentilo (78-84%)

El cloruro de tionilo y el tribromuro de fósforo son reactivos especializados usados para lograr transformaciones de grupos funcionales particulares. Por esta razón, no se presentarán los mecanismos por los que convierten los alcoholes en halogenuros de alquilo; en cambio, se presentarán aquellos mecanismos que tengan una aplicabilidad amplia y refuercen el conocimiento de los principios fundamentales. En estos casos se encontrará que una comprensión de los mecanismos es de gran ayuda para organizar los tipos de reacciones de la química orgánica.

4.14 HALOGENACIÓN DE ALCANOS

El resto de este capítulo describe un método diferente por completo para preparar halogenuros de alquilo, que usa alcanos como reactivos. Implica la sustitución de uno de los hidrógenos del alcano por un átomo de halógeno.

$$R{-}H + X_2 \longrightarrow R{-}X + H{-}X$$

Alcano | Halógeno | Halogenuro | Halogenuro

Se dice que el alcano experimenta *fluoración*, *cloración*, *bromación* o *yodación* si X_2 es F_2, Cl_2, Br_2 o I_2, respectivamente. El término general es **halogenación**. La **cloración** y la **bromación** son las más usadas.

La reactividad de los halógenos disminuye en el orden $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$. El flúor es un agente oxidante agresivo en extremo, y su reacción con los alcanos es fuertemente exotérmica y difícil de controlar. La fluoración directa de los alcanos requiere equipo y técnicas especiales, no es una reacción de aplicabilidad general, y no se comentará más.

La cloración de alcanos es menos exotérmica que la fluoración, y la bromación es menos exotérmica que la cloración. El yodo es único entre los halógenos porque su reacción con alcanos es endotérmica y los yoduros de alquilo nunca se preparan por yodación de alcanos.

El volumen II de *Organic Reactions*, una serie anual que revisa reacciones de interés para los químicos orgánicos, contiene la declaración: "La mayor parte de los compuestos orgánicos se queman o explotan cuando entran en contacto con el flúor."

4.15 CLORACIÓN DEL METANO

La cloración del metano en fase gaseosa es una reacción de importancia industrial y conduce a una mezcla de clorometano (CH_3Cl), diclorometano (CH_2Cl_2), triclorometano ($CHCl_3$) y tetraclorometano (CCl_4) por sustitución secuencial de los hidrógenos.

La cloración del metano proporciona, aproximadamente, un tercio de la producción estadounidense anual de clorometano. La reacción del metanol con cloruro de hidrógeno es el principal método sintético para la preparación de clorometano.

$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{400\text{-}440°C} CH_3Cl + HCl$$

Metano — Cloro — Clorometano (bp −24°C) — Cloruro de hidrógeno

$$CH_3Cl + Cl_2 \xrightarrow{400\text{-}440°C} CH_2Cl_2 + HCl$$

Clorometano — Cloro — Diclorometano (bp 40°C) — Cloruro de hidrógeno

$$CH_2Cl_2 + Cl_2 \xrightarrow{400\text{-}440°C} CHCl_3 + HCl$$

Diclorometano — Cloro — Triclorometano (bp 61°C) — Cloruro de hidrógeno

$$CHCl_3 + Cl_2 \xrightarrow{400\text{-}440°C} CCl_4 + HCl$$

Triclorometano — Cloro — Tetraclorometano (bp 77°C) — Cloruro de hidrógeno

El diclorometano, triclorometano, tetraclorometano son conocidos en forma amplia por sus nombres comunes cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, respectivamente.

Uno de los usos principales que se le da al clorometano es como materia prima para los polímeros de silicio. El diclorometano se usa en forma amplia como un removedor de pintura. El triclorometano se usó alguna vez como anestésico por inhalación, pero su toxicidad hizo que se reemplazara por materiales más seguros hace muchos años. El tetraclorometano es la materia prima para la preparación de varios clorofluorocarbonos (CFC), en una época usados en forma amplia como gases refrigerantes. La mayoría de las naciones industrializadas del mundo ha acordado retirar en forma progresiva todos los usos de los CFC debido a que estos compuestos han sido identificados en procesos atmosféricos que degradan la capa de ozono de la Tierra.

La cloración del metano se lleva a cabo a temperaturas bastante altas (400-440°C), aun cuando cada sustitución en la serie es exotérmica. La temperatura alta proporciona la energía para iniciar la reacción. El término *paso de iniciación* tiene un significado específico en química orgánica, que se relaciona con el mecanismo de la reacción. Este mecanismo, que se presenta en la sección 4.17, es fundamentalmente diferente del mecanismo por el que los alcoholes reaccionan con los halogenuros de hidrógeno. Los alcoholes se convierten en halogenuros de alquilo en reacciones que implican intermediarios iónicos (o “polares”): iones alquiloxonio y carbocationes. Los intermediarios en la cloración del metano y otros alcanos son bastante diferentes; son especies neutras (“no polares”) llamadas *radicales libres*.

4.16 ESTRUCTURA Y ESTABILIDAD DE LOS RADICALES LIBRES

Los **radicales libres** son especies que contienen electrones desapareados. A pesar de la regla del octeto, no todos los compuestos tienen todos sus electrones apareados. El oxígeno (O_2) es el ejemplo más familiar de un compuesto con electrones desapareados; tiene dos electrones desapareados. Los compuestos que tienen un número non de electrones, como el dióxido de nitrógeno (NO_2), deben tener al menos un electrón desapareado.

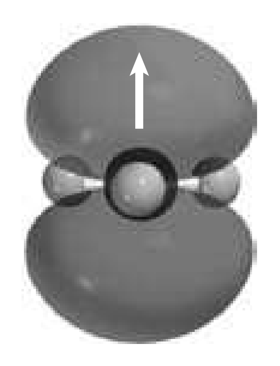
:Ö—Ö: — :Ö=N̈—Ö: — ·N̈=Ö:

Oxígeno — Dióxido de nitrógeno — Monóxido de nitrógeno

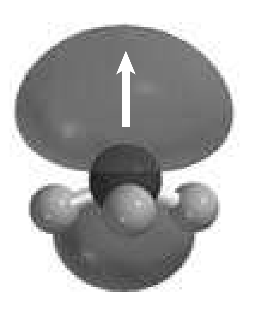
El monóxido de nitrógeno (“óxido nítrico”) es otro radical libre estable. Aunque conocido hace cientos de años, sólo en fechas recientes se ha descubierto que el NO es un mensajero bioquímico importante en extremo y moderador de tantos procesos biológicos que podría preguntarse mejor “¿En cuáles no está implicado?”

Para más información sobre el papel del NO en la fisiología, vea el ensayo en el recuadro *¡Oh NO! ¡Es inorgánico!* en el capítulo 27.

Los radicales libres, que por lo general se ven en la química del carbono, son mucho menos estables que éstos. Los radicales alquilo simples, por ejemplo, requieren procedimientos especiales para su aislamiento y estudio. Aquí se encontrarán sólo como intermediarios activos, formados en un paso de un mecanismo de reacción y consumidos en el siguiente. Los radica-



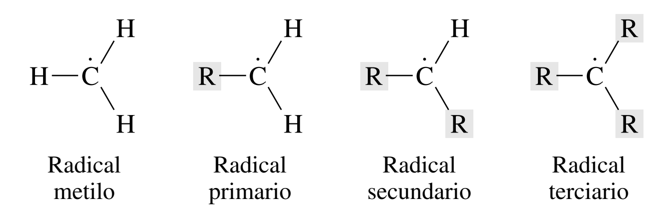
a)
CH_3 plano
El carbono tiene hibridación sp^2 (ángulos de enlace 120°). El electrón no apareado está en el orbital 2*p*.



b)
CH_3 piramidal
El carbono tiene hibridación sp^3 (ángulos de enlace 109.5°). El electrón no apareado está en un orbital híbrido sp^3.

FIGURA 4.17 Enlaces en el radical metilo. El modelo *a*) es más consistente con las observaciones experimentales.

les alquilo se clasifican en primarios, secundarios o terciarios con base en el número de átomos de carbono unidos en forma directa al carbono que lleva el electrón no apareado.



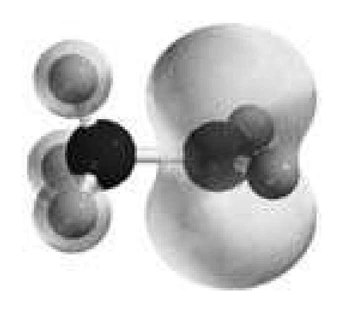
Un radical alquilo es neutro y tiene un electrón más que el carbocatión correspondiente. Por tanto, los enlaces en el radical metilo pueden formarse con sólo agregar un electrón al orbital 2*p* vacío del carbono con hibridación sp^2 del catión metilo (figura 4.17*a*). De manera alternativa, podría suponerse que el carbono tiene hibridación sp^3 y colocar el electrón no apareado en un orbital sp^3 (figura 4.17*b*).

De los dos extremos, estudios experimentales indican que el modelo sp^2 plano describe mejor los enlaces en los radicales alquilo que el modelo sp^3 piramidal. El radical metilo es plano y los radicales más sustituidos como el radical *ter*-butilo son pirámides aplanadas más cercanas en forma a la esperada para el carbono con hibridación sp^2 que sp^3.

Los radicales libres, como los carbocationes, tienen un orbital 2*p* no lleno y son estabilizados por sustituyentes, como los grupos alquilo, que pueden ceder electrones por efecto inductivo y por hiperconjugación. Se puede ilustrar la estabilización de los radicales libres por hiperconjugación al comparar la densidad del espín en el radical metilo y el radical etilo. La **densidad del espín** es una medida de la densidad de electrones desapareados en un punto particular de una molécula; indica dónde es más probable que esté el electrón desapareado. Como muestra la figura 4.18, la densidad del espín en el radical metilo se localiza en el carbono con hibridación sp^2, pero en el radical etilo es compartido por el carbono con hibridación sp^2 y los



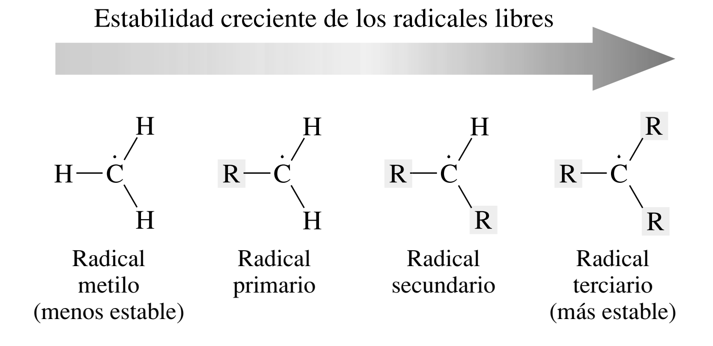
a) $\cdot CH_3$



b) $H_3C—\dot{C}H_2$

FIGURA 4.18 Densidad del espín en el radical metilo y etilo. *a*) El electrón no apareado en el radical metilo se localiza en un orbital *p* del carbono con hibridación sp^2. *b*) El electrón no apareado en el radical etilo es compartido por el carbono con hibridación sp^2 y por los hidrógenos del grupo CH_3.

hidrógenos del metilo. Los radicales más sustituidos son más estables que los menos sustituidos, y el orden de estabilidad de los radicales libres es paralelo al de los carbocationes.



PROBLEMA 4.14

Escriba una fórmula estructural para el más estable de los radicales libres que tienen la fórmula C_5H_{11}.

Una flecha curva, como un anzuelo con una sola punta ↷ significa el movimiento de *un* electrón. Las flechas curvas "normales" ↷ indican el movimiento de un *par* de electrones.

Una evidencia de que los sustituyentes alquilo estabilizan a los radicales libres la proporcionan las energías de enlace. La fuerza de un enlace se mide por la energía requerida para romperlo. Un enlace covalente puede romperse de dos formas. En una **ruptura homolítica** se rompe un enlace entre dos átomos de modo que cada uno retiene uno de los electrones del enlace.

$$X\!:\!Y \longrightarrow X\cdot + \cdot Y$$

Ruptura homolítica del enlace

En contraste, en una **ruptura heterolítica** un fragmento retiene ambos electrones.

$$X\!:\!Y \longrightarrow X^+ + :Y^-$$

Ruptura heterolítica del enlace

Se evalúa la estabilidad relativa de los radicales alquilo midiendo el cambio de entalpía ($\Delta H°$) para la ruptura homolítica de un enlace C—H en un alcano:

$$R—H \longrightarrow R\cdot + \cdot H$$

Cuanto más estable es el radical, menos energía se requiere para generarlo por ruptura homolítica de un enlace C—H.

La energía requerida para la ruptura homolítica de un enlace se llama **energía de disociación de enlace (EDE)**. En la tabla 4.3 se muestra una lista de algunas energías de disociación de enlace.

Como lo indica la tabla, las energías de disociación de un enlace C—H en los alcanos son, aproximadamente, 380-435 kJ/mol (91-104 kcal/mol). La ruptura del enlace H—CH_3 en el metano forma el radical metilo y requiere 435 kJ/mol (104 kcal/mol). La energía de disociación del enlace H—CH_2CH_3 en el etano, el cual forma un radical primario, es algo menor (410 kJ/mol o 98 kcal/mol) y es consistente con la noción de que el radical etilo (primario) es más estable que el radical metilo.

La energía de disociación del enlace C—H terminal en el propano es exactamente la misma que en el etano. El radical libre resultante es primario ($R\dot{C}H_2$) en ambos casos.

$$CH_3CH_2CH_2—H \longrightarrow CH_3CH_2\dot{C}H_2 + H\cdot \qquad \Delta H° = +410\ kJ\ (98\ kcal)$$

Propano; Radical *n*-propilo (primario); Átomo de hidrógeno

TABLA 4.3 Energías de disociación de enlace de algunos compuestos representativos*

	Energía de disociación de enlace			Energía de disociación de enlace	
Enlace	**kJ/mol**	**(kcal/mol)**	**Enlace**	**kJ/mol**	**(kcal/mol)**
Moléculas diatómicas					
H—H	435	(104)	H—F	568	(136)
F—F	159	(38)	H—Cl	431	(103)
Cl—Cl	242	(58)	H—Br	366	(87.5)
Br—Br	192	(46)	H—I	297	(71)
I—I	150	(36)			
Alcanos					
CH_3—H	435	(104)	CH_3—CH_3	368	(88)
CH_3CH_2—H	410	(98)	CH_3CH_2—CH_3	355	(85)
$CH_3CH_2CH_2$—H	410	(98)			
$(CH_3)_2CH$—H	397	(95)			
$(CH_3)_2CHCH_2$—H	410	(98)	$(CH_3)_2CH$—CH_3	351	(84)
$(CH_3)_3C$—H	380	(91)	$(CH_3)_3C$—CH_3	334	(80)
Halogenuros de alquilo					
CH_3—F	451	(108)	$(CH_3)_2CH$—F	439	(105)
CH_3—Cl	349	(83.5)	$(CH_3)_2CH$—Cl	339	(81)
CH_3—Br	293	(70)	$(CH_3)_2CH$—Br	284	(68)
CH_3—I	234	(56)	$(CH_3)_3C$—Cl	330	(79)
CH_3CH_2—Cl	338	(81)	$(CH_3)_3CH$—Br	263	(63)
$CH_3CH_2CH_2$—Cl	343	(82)			
Agua y alcoholes					
HO—H	497	(119)	CH_3CH_2—OH	380	(91)
CH_3O—H	426	(102)	$(CH_3)_2CH$—OH	385	(92)
CH_3—OH	380	(91)	$(CH_3)_3C$—OH	380	(91)

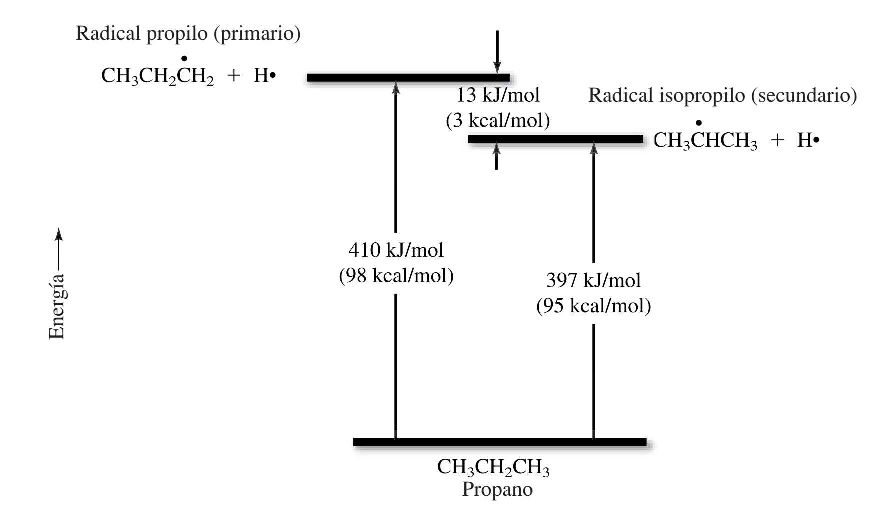
*Las energías de disociación de enlace se refieren al enlace indicado en la fórmula estructural para cada sustancia.

Observe, sin embargo, que la tabla 4.3 incluye dos entradas para el propano. La segunda entrada corresponde a la ruptura de un enlace de uno de los hidrógenos del grupo metileno (CH_2). Requiere ligeramente menos energía romper un enlace C—H del grupo metileno que del grupo metilo.

$$\underset{\text{Propano}}{CH_3\underset{\displaystyle\overset{|}{H}}{C}HCH_3} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Radical}\\\text{isopropilo}\\\text{(secundario)}}}{CH_3\dot{C}HCH_3} + \underset{\substack{\text{Átomo de}\\\text{hidrógeno}}}{H\cdot} \qquad \Delta H^\circ = +397\ \text{kJ}\ (95\ \text{kcal})$$

Debido a que el material inicial (propano) y uno de los productos (H·) son los mismos en ambos procesos, la diferencia en energías de disociación de enlace es igual a la diferencia de energía entre un radical *n*-propilo (primario) y un radical isopropilo (secundario). Como se describe en la figura 4.19, el radical secundario es 13 kJ/mol (3 kcal/mol) más estable que el radical primario.

FIGURA 4.19 Las energías de disociación de enlace C—H del metileno y del metilo en el propano revelan la diferencia en estabilidades entre los dos radicales libres isoméricos. El radical secundario es más estable que el primario.



Del mismo modo, al comparar las energías de disociación de enlace de los dos tipos diferentes de enlaces C—H en el 2-metilpropano, se ve que un radical terciario es 30 kJ/mol (7 kcal/mol) más estable que un radical primario.

$$\underset{\text{2-Metilpropano}}{CH_3\underset{|\atop CH_3}{C}HCH_2—H} \longrightarrow \underset{\text{Radical isobutilo (primario)}}{CH_3\underset{|\atop CH_3}{C}H\dot{C}H_2} + \underset{\text{Átomo de hidrógeno}}{H\cdot} \qquad \Delta H° = +410\ \text{kJ}\ (98\ \text{kcal})$$

$$\underset{\text{2-Metilpropano}}{CH_3\overset{H\atop |}{\underset{|\atop CH_3}{C}}CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Radical } ter\text{-butilo (terciario)}}{CH_3\underset{|\atop CH_3}{\dot{C}}CH_3} + \underset{\text{Átomo de hidrógeno}}{H\cdot} \qquad \Delta H° = +380\ \text{kJ}\ (91\ \text{kcal})$$

PROBLEMA 4.15

Se han medido las energías de disociación de enlace carbono-carbono para muchos alcanos. Sin referirse a la tabla 4.3, identifique el alcano en cada uno de los siguientes pares que tiene la energía de disociación de enlace carbono-carbono menor, y explique la razón de su elección.

a) Etano o propano
b) Propano o 2-metilpropano
c) 2-Metilpropano o 2,2-dimetilpropano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Primero se escriben las ecuaciones que describen la ruptura homolítica del enlace carbono-carbono en cada alcano.

$$\underset{\text{Etano}}{CH_3—CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Dos radicales metilo}}{\cdot CH_3 + \cdot CH_3}$$

$$\underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2—CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Radical etilo}}{CH_3\dot{C}H_2} + \underset{\text{Radical metilo}}{\cdot CH_3}$$

La ruptura del enlace carbono-carbono en el etano produce dos radicales metilo, mientras que el propano produce un radical etilo y un radical metilo. El radical etilo es más estable que el metilo, y por tanto se requiere menos energía para romper el enlace carbono-carbono en el propano que en el etano. La energía de disociación de enlace carbono-carbono medida en el etano es 368 kJ/mol (88 kcal/mol), y en el propano es 355 kJ/mol (85 kcal/mol).

Como los carbocationes, en su mayoría los radicales libres son especies extremadamente reactivas, demasiado reactivas para ser aisladas pero capaces de ser formadas como intermediarios transitorios en reacciones químicas. El radical metilo, como se verá en la siguiente sección, es un intermediario en la cloración del metano.

4.17 MECANISMO DE LA CLORACIÓN DEL METANO

El proceso aceptado para la cloración del metano se presenta en el mecanismo 4.3. Como se señaló antes (sección 4.15), la reacción se lleva a cabo normalmente en fase gaseosa a temperatura alta. La reacción en sí es fuertemente exotérmica, pero debe suministrarse energía al sistema para que continúe. Esta energía romperá el enlace más débil en el sistema, el cual, como se ve por los datos de energías de disociación de enlace en la tabla 4.3, es el enlace Cl—Cl con

La energía de disociación de enlace del otro reactivo, metano, es mucho más alta. Es de 435 kJ/mol (104 kcal/mol).

MECANISMO 4.3 Cloración del metano por radicales libres

a) Iniciación

Paso 1: Disociación de una molécula de cloro en dos átomos de cloro:

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}:\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow 2[:\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot]$$

Molécula de cloro — Dos átomos de cloro

b) Propagación de cadena

Paso 2: Sustracción del átomo de hidrógeno del metano por un átomo de cloro:

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot \quad + \quad H:CH_3 \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Cl}}:H \quad + \quad \cdot CH_3$$

Átomo de cloro — Metano — Cloruro de hidrógeno — Radical metilo

Paso 3: Reacción del radical metilo con cloro molecular:

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}:\ddot{\underset{..}{Cl}}: \quad + \quad \cdot CH_3 \longrightarrow :\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot \quad + \quad :\ddot{\underset{..}{Cl}}:CH_3$$

Molécula de cloro — Radical metilo — Átomo de cloro — Clorometano

c) Suma de los pasos 2 y 3

$$CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$$

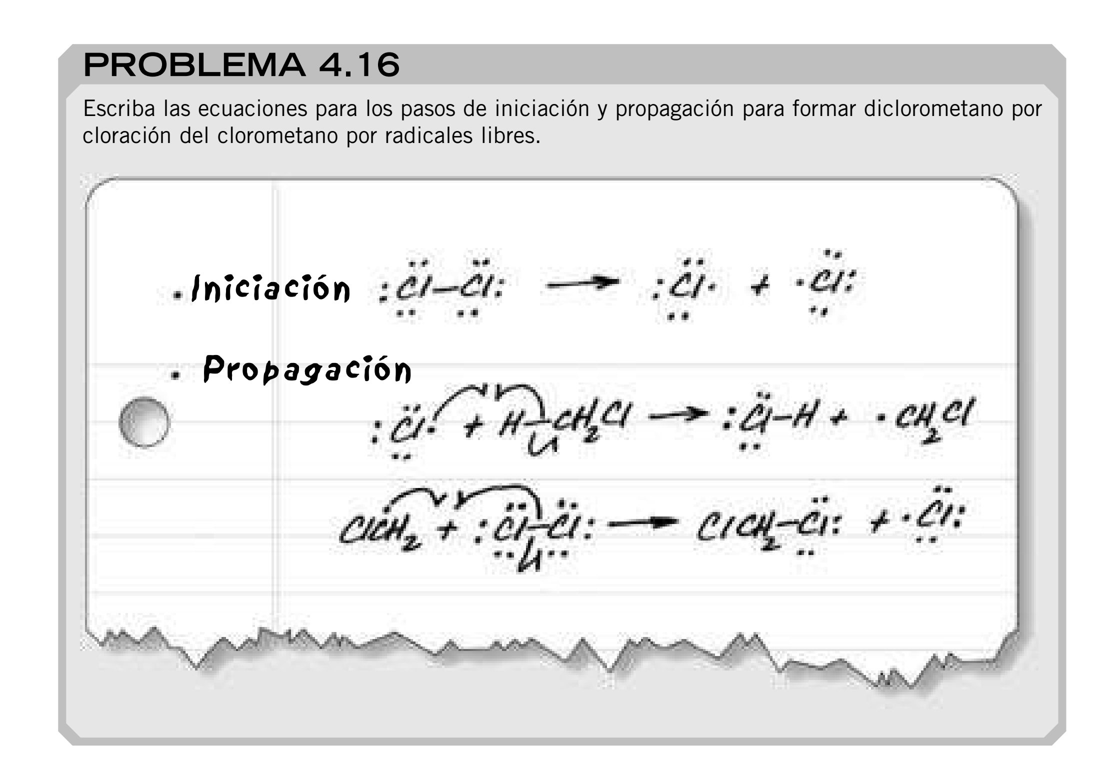
Metano — Cloro — Clorometano — Cloruro de hidrógeno

una energía de disociación de enlace de 242 kJ/mol (58 kcal/mol). El paso en que ocurre la homólisis del enlace Cl—Cl se llama **paso de iniciación**.

Cada átomo de cloro formado en el paso de iniciación tiene siete electrones de valencia y es muy reactivo. Una vez formado, un átomo de cloro sustrae un átomo de hidrógeno del metano como se muestra en el paso 2 del mecanismo 4.3. El cloruro de hidrógeno, uno de los productos aislados de la reacción total, se forma en este paso. También se forma un radical metilo, el cual ataca luego a una molécula de Cl_2 en el paso 3. El ataque del radical metilo al Cl_2 produce clorometano, el otro producto de la reacción total, junto con un átomo de cloro que luego se recicla en el paso 2, repitiendo el proceso. Los pasos 2 y 3 se llaman **pasos de propagación** de la reacción y, cuando se suman, se obtiene la ecuación general para la reacción. Debido a que un paso de iniciación puede resultar en un gran número de ciclos de propagación, el proceso total se llama **reacción en cadena** por radicales libres.

PROBLEMA 4.16

Escriba las ecuaciones para los pasos de iniciación y propagación para formar diclorometano por cloración del clorometano por radicales libres.



En la práctica, intervienen reacciones laterales que reducen la eficiencia de los pasos de propagación. La secuencia en cadena se interrumpe siempre que dos especies con un número non de electrones se combinan para formar un producto con un número par de electrones. Reacciones de este tipo se llaman **pasos terminadores de la cadena**. Algunos pasos terminadores de la cadena que se observan por lo común en la cloración del metano se muestran en las siguientes ecuaciones.

Combinación de un radical metilo con un átomo de cloro:

$$\dot{C}H_3 + \cdot\ddot{C}l: \longrightarrow CH_3\ddot{C}l:$$

Radical metilo — Átomo de cloro — Clorometano

Combinación de dos radicales metilo:

$$\dot{C}H_3 + \dot{C}H_3 \longrightarrow CH_3CH_3$$

Dos radicales metilo — Etano

Combinación de dos átomos de cloro:

$$:\ddot{\underset{..}{Cl}}\cdot \quad \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow Cl_2$$

Dos átomos de cloro — Molécula de cloro

En general, es menos probable que ocurran los pasos de terminación que los pasos de propagación. Cada uno de los pasos de terminación requiere que dos radicales libres se encuentren en un medio que contenga cantidades mucho mayores de otros materiales (moléculas de metano y cloro) con los que pueden reaccionar. Aunque sin duda algo de clorometano surge mediante la combinación directa de radicales metilo con átomos de cloro, la mayor parte de éste se forma por la secuencia de propagación mostrada en el mecanismo 4.3.

De las energías de enlace a los calores de reacción

Se ha visto que las mediciones de los calores de reacción, como los calores de combustión, pueden proporcionar información cuantitativa concerniente a la estabilidad relativa de isómeros constitucionales (sección 2.18) y estereoisómeros (sección 3.11). En el recuadro de la sección 2.18 se describió cómo pueden manipularse los calores de reacción en forma aritmética para generar calores de formación (ΔH_f°) para muchas moléculas. El siguiente material muestra cómo dos fuentes diferentes de información termoquímica, los calores de formación y las energías de disociación de enlace (vea la tabla 4.3), pueden revelar si una reacción particular es exotérmica o endotérmica y por cuánto.

Considere la cloración del metano a clorometano. Los calores de formación de los reactivos y productos aparecen debajo de la ecuación. Estos calores de formación para los compuestos químicos son tomados de tabulaciones publicadas; el calor de formación del cloro, como para todos los elementos, es cero.

	CH_4	+ Cl_2	$\longrightarrow$ CH_3Cl	+ HCl
ΔH_f°: (kJ/mol)	−74.8	0	−81.9	−92.3

El calor de reacción total está dado por

$$\Delta H^\circ = \sum(\text{calores de formación de los productos}) - \sum(\text{calores de formación de los reactivos})$$

$$\Delta H^\circ = (-81.9\ \text{kJ} - 92.3\ \text{kJ}) - (-74.8\ \text{kJ}) = -99.4\ \text{kJ}$$

Por tanto, se calcula que la cloración del metano es una reacción exotérmica con base en los datos del calor de formación.

Se llega a la misma conclusión usando las energías de disociación de enlace. La siguiente ecuación muestra las energías de disociación de enlace de los reactivos y productos tomadas de la tabla 4.3:

	CH_4	+ Cl_2	$\longrightarrow$ CH_3Cl	+ HCl
EDE: (kJ/mol)	435	242	349	431

Debido a que se forman enlaces más fuertes a expensas de los más débiles, la reacción es exotérmica y

$$\Delta H^\circ = \sum(\text{EDE de los enlaces rotos}) - \sum(\text{EDE de los enlaces formados})$$

$$\Delta H^\circ = (435\ \text{kJ} + 242\ \text{kJ}) - (349\ \text{kJ} + 431\ \text{kJ}) = -103\ \text{kJ}$$

Este valor está en concordancia con el obtenido de los datos del calor de formación.

Compare la cloración del metano con la yodación. Las energías de disociación de enlace relevantes están dadas en la ecuación.

	CH_4	+ I_2	$\longrightarrow$ CH_3I	+ HI
EDE: (kJ/mol)	435	150	234	297

$$\Delta H^\circ = \sum(\text{EDE de los enlaces rotos}) - \sum(\text{EDE de los enlaces formados})$$

$$\Delta H^\circ = (435\ \text{kJ} + 150\ \text{kJ}) - (234\ \text{kJ} + 297\ \text{kJ}) = +54\ \text{kJ}$$

Un valor positivo para ΔH° significa una reacción **endotérmica**. Los reactivos son más estables que los productos; por tanto, la yodación de los alcanos no es una reacción factible. No se desearía intentar la preparación de yodometano por yodación de metano.

Un análisis similar para la fluoración del metano da $\Delta H^\circ = -426$ kJ para su calor de reacción. La fluoración del metano es alrededor de cuatro veces más exotérmica que la cloración. Una reacción así de exotérmica, si bien ocurre también a una velocidad rápida, puede proceder con violencia explosiva.

La bromación del metano es exotérmica, pero menos exotérmica que la cloración. El valor calculado de las energías de disociación de enlace es $\Delta H^\circ = -30$ kJ. Aunque la bromación del metano es favorable desde el punto de vista energético, consideraciones económicas hacen que la mayor parte del bromuro de metilo preparado en forma comercial se haga a partir de metanol por reacción con bromuro de hidrógeno.

4.18 HALOGENACIÓN DE ALCANOS SUPERIORES

Como la cloración del metano, la cloración del etano se lleva a cabo a escala industrial como una reacción en fase gaseosa a alta temperatura.

$$\underset{\text{Etano}}{CH_3CH_3} + \underset{\text{Cloro}}{Cl_2} \xrightarrow{420°C} \underset{\substack{\text{Cloroetano (78\%)}\\ \text{(cloruro de etilo)}}}{CH_3CH_2Cl} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{HCl}$$

Como en la cloración del metano, con frecuencia es difícil limitar la reacción a la monocloración, y también se forman derivados que tienen más de un átomo de cloro.

PROBLEMA 4.17

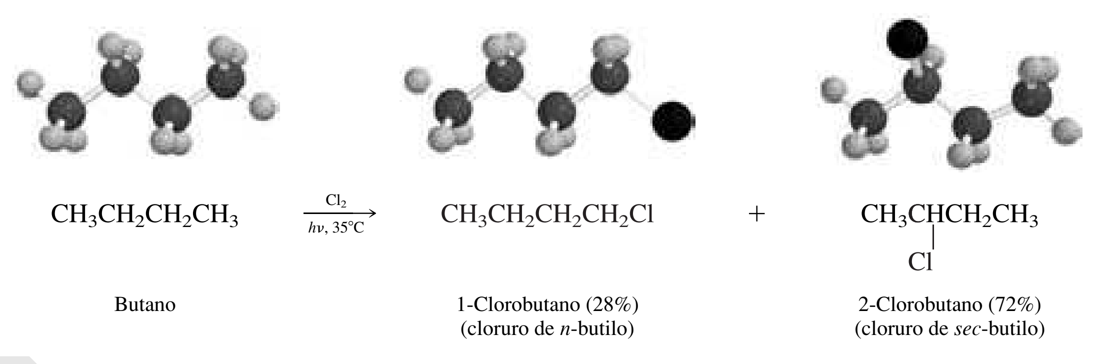
La cloración del etano produce, además del cloruro de etilo, una mezcla de dos dicloruros isoméricos. ¿Cuáles son las estructuras de estos dos dicloruros?

En el laboratorio es más conveniente usar luz, ya sea visible o ultravioleta, como fuente de energía para iniciar la reacción. Las reacciones que ocurren cuando la energía lumínica es absorbida por una molécula se llaman **reacciones fotoquímicas**. Las técnicas fotoquímicas permiten que la reacción de alcanos con cloro se lleve a cabo a temperatura ambiente.

La energía fotoquímica se indica al escribir "luz" o *"hv"* sobre o debajo de la flecha. El símbolo *hv* es igual a la energía de un fotón de luz y se expondrá con más detalle en la sección 13.1.

$$\underset{\text{Ciclobutano}}{\Diamond} + \underset{\text{Cloro}}{Cl_2} \xrightarrow{h\nu} \underset{\substack{\text{Clorociclobutano (73\%)}\\ \text{(cloruro de ciclobutilo)}}}{\Diamond\!-\!Cl} + \underset{\substack{\text{Cloruro de}\\ \text{hidrógeno}}}{HCl}$$

El metano, el etano y el ciclobutano tienen la característica común de que cada uno sólo puede dar un derivado monoclorado *único*. Todos los hidrógenos del ciclobutano, por ejemplo, son equivalentes, y la sustitución de uno forma el mismo producto que la sustitución de cualquier otro. La cloración de alcanos en los que los hidrógenos no son todos equivalentes es más complicada pues se forma una mezcla de todos los derivados monoclorados posibles, como lo ilustra la cloración del butano:



$$\underset{\text{Butano}}{CH_3CH_2CH_2CH_3} \xrightarrow[h\nu,\ 35°C]{Cl_2} \underset{\substack{\text{1-Clorobutano (28\%)}\\ \text{(cloruro de } n\text{-butilo)}}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + \underset{\substack{\text{2-Clorobutano (72\%)}\\ \text{(cloruro de } sec\text{-butilo)}}}{CH_3\underset{|\atop Cl}{C}HCH_2CH_3}$$

Los porcentajes citados en la ecuación anterior reflejan la composición de la fracción de monocloruros de la mezcla de productos más que la producción aislada de cada componente.

Estos dos productos surgen debido a que en uno de los pasos de propagación un átomo de cloro puede sustraer un átomo de hidrógeno ya sea de un grupo metilo o de un grupo metileno del butano.

$$\underset{\text{Butano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2\!-\!H} + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}\!: \longrightarrow \underset{\text{Radical } n\text{-butilo}}{CH_3CH_2CH_2\dot{C}H_2} + H\ddot{\underset{..}{Cl}}\!:$$

$$\underset{\text{Butano}}{CH_3\underset{|\atop H}{C}HCH_2CH_3} + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}\!: \longrightarrow \underset{\text{Radical } sec\text{-butilo}}{CH_3\dot{C}HCH_2CH_3} + H\ddot{\underset{..}{Cl}}\!:$$

Los radicales libres resultantes reaccionan con cloro para formar los correspondientes cloruros de alquilo. El radical butilo forma sólo 1-clorobutano; el radical *sec*-butilo forma sólo 2-clorobutano.

$$CH_3CH_2CH_2\dot{C}H_2 + Cl_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2Cl + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}:$$

Radical *n*-butilo — 1-Clorobutano (cloruro de *n*-butilo)

$$CH_3\dot{C}HCH_2CH_3 + Cl_2 \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}:$$

Radical *sec*-butilo — 2-Clorobutano (cloruro de *sec*-butilo)

Si toda colisión de un átomo de cloro con una molécula de butano resultara en la sustracción de un hidrógeno, la relación radical *n*-butilo/radical *sec*-butilo y, por consiguiente, la relación 1-cloro/2-clorobutano, estaría dada por los números relativos de hidrógenos de los dos grupos metilo equivalentes del $CH_3CH_2CH_2CH_3$ (seis) comparados con aquellos de los dos grupos metileno equivalentes (cuatro). La distribución del producto esperada con una base *estadística* sería 60% 1-clorobutano y 40% 2-clorobutano. Sin embargo, la distribución del producto *observada en forma experimental* es 28% 1-clorobutano y 72% 2-clorobutano. El radical *sec*-butilo se forma, por tanto, en cantidades mayores, y el radical *n*-butilo en cantidades menores de las esperadas estadísticamente.

Este comportamiento es el resultado de la mayor estabilidad de los radicales libres secundarios en comparación con los primarios. El estado de transición para el paso en que un átomo de cloro sustrae un hidrógeno del carbono tiene carácter de radical libre en el carbono.

$$\overset{\delta\cdot}{Cl}\text{---}H\text{---}\overset{\delta\cdot}{C}H_2CH_2CH_2CH_3 \qquad \overset{\delta\cdot}{Cl}\text{---}H\text{---}\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{\overset{\delta\cdot}{C}}HCH_2CH_3$$

Estado de transición para la sustracción de un hidrógeno primario — Estado de transición para la sustracción de un hidrógeno secundario

Un hidrógeno secundario es sustraído más rápido que un hidrógeno primario debido a que el estado de transición con carácter de radical libre secundario es más estable que aquel con carácter de radical libre primario. Los mismos factores que estabilizan un radical libre secundario estabilizan un estado de transición con carácter de radical libre secundario más que uno con carácter de radical libre primario. La sustracción del átomo de hidrógeno de un grupo CH_2 ocurre más rápido que la de un grupo CH_3. Se puede calcular cuánto más rápido se sustrae un *solo* hidrógeno secundario en comparación con un *solo* hidrógeno primario a partir de la distribución del producto observada en forma experimental.

$$\frac{72\%\ \text{2-clorobutano}}{28\%\ \text{1-clorobutano}} = \frac{\text{velocidad de sustracción de un H secundario} \times 4\ \text{hidrógenos secundarios}}{\text{velocidad de sustracción de un H primario} \times 6\ \text{hidrógenos primarios}}$$

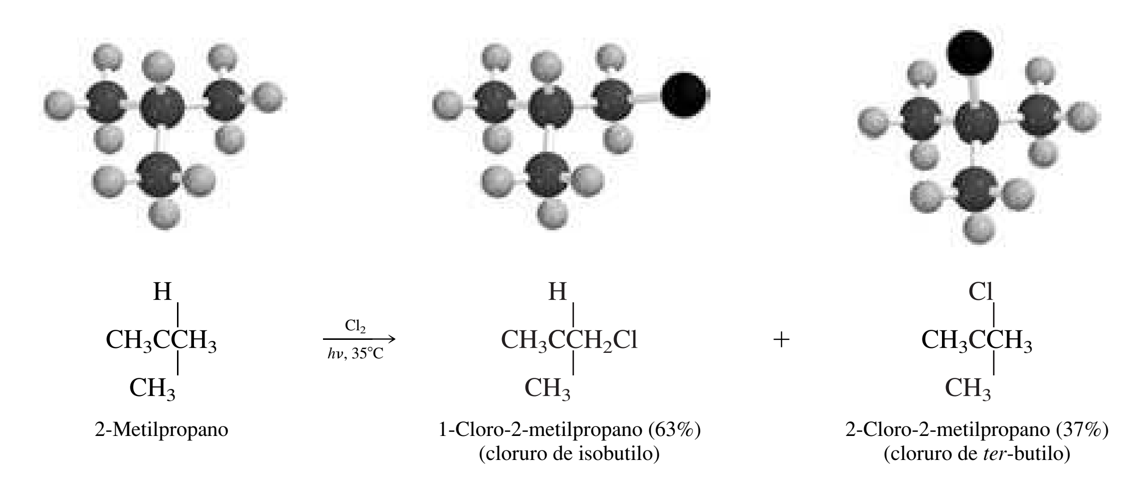
$$\frac{\text{Velocidad de sustracción de un H secundario}}{\text{Velocidad de sustracción de un H primario}} = \frac{72}{28} \times \frac{6}{4} = \frac{3.9}{1}$$

Un solo hidrógeno secundario en el butano es sustraído por un átomo de cloro 3.9 veces más rápido que un solo hidrógeno primario.

PROBLEMA 4.18

Suponiendo que la velocidad relativa de sustracción de un átomo de hidrógeno secundario a uno primario sea la misma en la cloración del propano que en la del butano, calcule las cantidades relativas de cloruro de propilo y cloruro de isopropilo obtenidas en la cloración del propano por radicales libres.

Un estudio similar de la cloración de 2-metilpropano estableció que un hidrógeno terciario es sustraído 5.2 veces más rápido que cada hidrógeno primario.



En resumen, la cloración de los alcanos no es muy selectiva. Las diversas clases de hidrógenos presentes en una molécula (terciarios, secundarios y primarios) difieren sólo por un factor de 5 en la velocidad relativa a la que reacciona cada uno con un átomo de cloro.

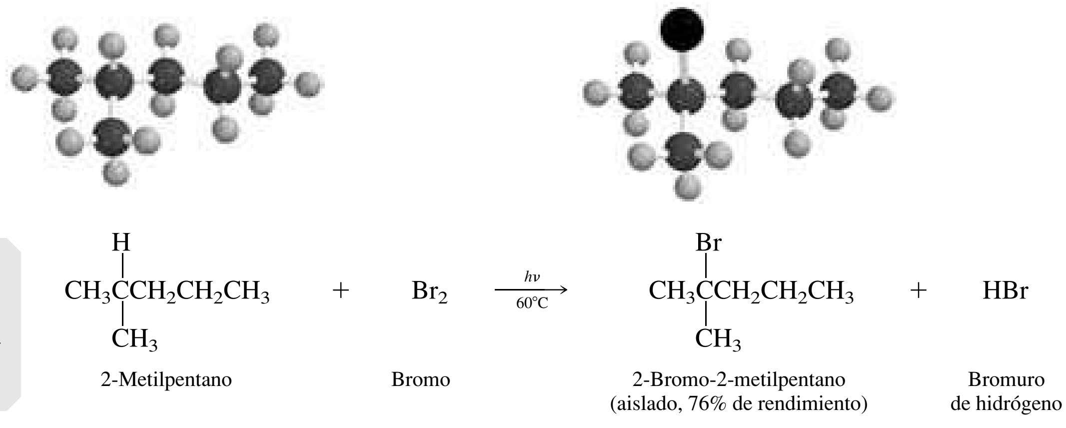
	R_3CH >	R_2CH_2 >	RCH_3
	(terciario)	(secundario)	(primario)
Velocidad relativa (cloración)	5.2	3.9	1

El bromo reacciona con los alcanos por un mecanismo en cadena por radicales libres análoga a la del cloro. Sin embargo, hay una diferencia importante entre la cloración y la bromación. La bromación es muy selectiva para la sustitución de *hidrógenos terciarios*. La velocidad de la reactividad entre hidrógenos primarios, secundarios y terciarios es mayor que 10^3.

	R_3CH >	R_2CH_2 >	RCH_3
	(terciario)	(secundario)	(primario)
Velocidad relativa (bromación)	1 640	82	1

En la práctica, esto significa que cuando un alcano contiene hidrógenos primarios, secundarios y terciarios, por lo general sólo es el hidrógeno terciario el que es reemplazado por el bromo.

El rendimiento citado en esta reacción es el rendimiento de producto aislado y purificado. Los bromuros isoméricos sólo constituyen una fracción mínima del producto.



Puede entenderse por qué la bromación es más selectiva que la cloración al examinar los cambios de energía para el paso de propagación en el que cada átomo de halógeno sustrae un hidrógeno del etano.

$$CH_3CH_3 + \cdot\ddot{\underset{..}{Cl}}: \longrightarrow \cdot CH_2CH_3 + H—\ddot{\underset{..}{Cl}}: \quad \Delta H° = -21 \text{ kJ } (-5 \text{ kcal})$$

Etano — Átomo de cloro — Radical etilo — Cloruro de hidrógeno

$$CH_3CH_3 + \cdot\ddot{\underset{..}{Br}}: \longrightarrow \cdot CH_2CH_3 + H—\ddot{\underset{..}{Br}}: \quad \Delta H° = +44 \text{ kJ } (+10.5 \text{ kcal})$$

Etano — Átomo de bromo — Radical etilo — Bromuro de hidrógeno

El paso de formación del radical alquilo es *exotérmico para la cloración*, *endotérmico para la bromación*. Aplicando el postulado de Hammond a estos pasos elementales, se concluye que el carácter de radical alquilo se desarrolla más en el estado de transición para la sustracción de hidrógeno por un átomo de bromo que por un átomo de cloro. Por tanto, la bromación es más sensible a la estabilidad del radical libre intermediario que la cloración, y más selectiva.

PROBLEMA 4.19

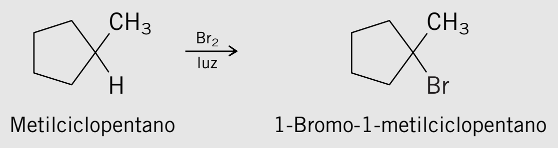
Dé la estructura del producto orgánico principal formado por la bromación por radicales libres de cada uno de los siguientes compuestos:

a) Metilciclopentano

b) 1-Isopropil-1-metilciclopentano

c) 2,2,4-trimetilpentano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Se escribe la estructura del hidrocarburo inicial y se identifican los hidrógenos terciarios que estén presentes. El único hidrógeno terciario en el metilciclopentano es el que está unido a C-1. Éste es el que es reemplazado por el bromo.



Metilciclopentano — 1-Bromo-1-metilciclopentano

Esta diferencia en selectividad entre cloración y bromación de alcanos debe tenerse en cuenta cuando se desea preparar un halogenuro de alquilo a partir de un alcano:

1. Debido a que la cloración de un alcano produce todos los monocloruros posibles, sólo se usa cuando todos los hidrógenos en un alcano son equivalentes.
2. La bromación de alcanos se usa principalmente para preparar bromuros de alquilo terciarios.

La selectividad no es de importancia en la conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo. Excepto por ciertas limitaciones que se expondrán en la sección 8.13, la localización del halógeno sustituyente en el producto corresponde a la del grupo hidroxilo en el alcohol inicial.

4.19 RESUMEN

La reactividad química y las transformaciones de grupo funcional que implican la preparación de halogenuros de alquilo a partir de alcoholes y alcanos son los temas principales de este capítulo. Aunque tanto las conversiones de un alcohol como de un alcano en un halogenuro de alquilo se clasifican como sustituciones, proceden por mecanismos muy diferentes.

Sección 4.1 Los **grupos funcionales** son las unidades estructurales responsables de las reacciones características de una molécula. La cadena de hidrocarburo a la que está unido un grupo funcional con frecuencia puede considerarse tan sólo como una estructu-

ra de soporte. Los grupos funcionales más comunes caracterizan a las familias de compuestos orgánicos, enlistadas en la segunda de forros del libro.

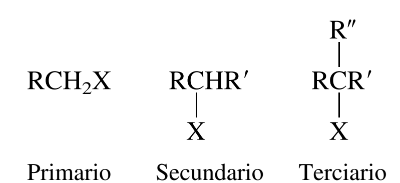
Sección 4.2 Los alcoholes y los halogenuros de alquilo pueden nombrarse usando ya sea una nomenclatura **sustitutiva** de la IUPAC o una de **clase funcional**. En la nomenclatura sustitutiva los halogenuros de alquilo son nombrados como derivados halogenados de los alcanos. La base es la cadena continua más larga que lleva el halógeno como sustituyente, y, en ausencia de otros sustituyentes, la cadena se numera a partir de la dirección que dé el número más bajo al carbono que lleva el halógeno. Los nombres de clase funcional de los halogenuros de alquilo comienzan con el nombre del halógeno terminado en *uro*, luego la preposición *de* y terminan con el nombre del grupo alquilo como palabras separadas.

$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_3$ Nomenclatura sustitutiva: 2-Bromohexano
Nomenclatura de clase funcional: Bromuro de 1-metilpentilo

Sección 4.3 La nomenclatura sustitutiva de los alcoholes se deriva al reemplazar la terminación *-o* de un alcano por *-ol*. La cadena más larga que contenga al grupo OH se vuelve la base para el nombre. Los nombres de clase funcional de los alcoholes comienzan con la palabra *alcohol* y terminan con el nombre del grupo alquilo terminado en *ílico*.

$CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_3$ Nomenclatura sustitutiva: 2-Hexanol
Nomenclatura de clase funcional: Alcohol 1-metilpentílico

Sección 4.4 Los alcoholes (X = OH) y los halogenuros de alquilo (X = F, Cl, Br o I) se clasifican como primarios, secundarios o terciarios con base en el grado de sustitución del carbono que lleva al grupo funcional.



Sección 4.5 Los halógenos (en especial el flúor y el cloro) y el oxígeno son más electronegativos que el carbono, y el enlace carbono-halógeno en los halogenuros de alquilo y el enlace carbono-oxígeno en los alcoholes son polares. El carbono es el extremo positivo del dipolo y el halógeno o el oxígeno el extremo negativo.

Sección 4.6 Las fuerzas de atracción dipolo-dipolo inducido y dipolo-dipolo hacen que los alcoholes tengan puntos de ebullición más altos que los alcanos de peso molecular similar. La fuerza de atracción entre grupos —OH se llama **puente de hidrógeno**.

R \ O(—H) ···H—O / R

El puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo de un alcohol y el agua hace que la solubilidad de los alcoholes en agua sea mayor que la de los hidrocarburos. Los alcoholes de peso molecular bajo [CH_3OH, CH_3CH_2OH, $CH_3CH_2CH_2OH$ y $(CH_3)_2CHOH$] son solubles en agua en todas proporciones. Los halogenuros de alquilo son insolubles en agua.

Sección 4.7 Vea la tabla 4.4.

TABLA 4.4 Conversiones de alcoholes y de alcanos en halogenuros de alquilo

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo(s) específico(s)
Reacciones de alcoholes con halogenuros de hidrógeno (sección 4.7) Los alcoholes reaccionan con los halogenuros de hidrógeno para producir halogenuros de alquilo. La reacción es útil como una síntesis de halogenuros de alquilo. La reactividad de los halogenuros de hidrógeno disminuye en el orden HI > HBr > HCl > HF. La reactividad de los alcoholes disminuye en el orden terciario > secundario > primario.	$ROH + HX \longrightarrow RX + H_2O$ Alcohol, Halogenuro de hidrógeno, Halogenuro de alquilo, Agua 1-Metilciclopentanol (ciclopentano con CH_3 y OH) $\xrightarrow{HCl}$ 1-Cloro-1-metilciclopentano (96%) (ciclopentano con CH_3 y Cl)
Reacción de alcoholes con cloruro de tionilo (sección 4.13) El cloruro de tionilo es un reactivo sintético usado para convertir alcoholes en cloruros de alquilo.	$ROH + SOCl_2 \longrightarrow RCl + SO_2 + HCl$ Alcohol, Cloruro de tionilo, Cloruro de alquilo, Dióxido de azufre, Cloruro de hidrógeno $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{piridina}]{SOCl_2} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 1-Pentanol → 1-Cloropentano (80%)
Reacción de alcoholes con tribromuro de fósforo (sección 4.13) Como una alternativa para convertir alcoholes en bromuros de alquilo con bromuro de hidrógeno, se usa a veces el reactivo inorgánico tribromuro de fósforo.	$3ROH + PBr_2 \longrightarrow 3RBr + H_3PO_3$ Alcohol, Tribromuro de fósforo, Bromuro de alquilo, Ácido fosforoso $CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{PBr_3} CH_3CH(Br)CH_2CH_2CH_3$ 2-Pentanol → 2-Bromopentano (67%)
Halogenación de alcanos por radicales libres (secciones 4.14 a 4.18) Los alcanos reaccionan con los halógenos por sustitución de un hidrógeno por un halógeno en el alcano. La reactividad de los halógenos disminuye en el orden $F_2 > Cl_2 > Br_2 > I_2$. La facilidad de reemplazar un hidrógeno disminuye en el orden terciario > secundario > primario > metilo. La cloración no es muy selectiva y por tanto sólo se usa cuando todos los hidrógenos del alcano son equivalentes. La bromación es muy selectiva, reemplazando hidrógenos terciarios con mucha mayor facilidad que los secundarios o primarios.	$RH + X_2 \longrightarrow RX + HX$ Alcano, Halógeno, Halogenuro de alquilo, Halogenuro de hidrógeno Ciclodecano $\xrightarrow[h\nu]{Cl_2}$ Cloruro de ciclodecilo (64%) $(CH_3)_2CHC(CH_3)_3 \xrightarrow[h\nu]{Br_2} (CH_3)_2C(Br)C(CH_3)_3$ 2,2,3-Trimetilbutano → 2-Bromo-2,3,3-trimetilbutano (80%)

Sección 4.8 Los alcoholes secundarios y terciarios reaccionan con los halogenuros de hidrógeno por un mecanismo que implica la formación de un intermediario carbocatión en el paso determinante de la velocidad.

1. $\underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{HX} \underset{}{\overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Ion alquiloxonio}}{R\overset{+}{O}H_2} + \underset{\text{Anión halogenuro}}{X^-}$

2. $\underset{\text{Ion alquiloxonio}}{R\overset{+}{O}H_2} \xrightarrow{\text{lento}} \underset{\text{Carbocatión}}{R^+} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$

3. $\underset{\text{Carbocatión}}{R^+} + \underset{\text{Ion halogenuro}}{X^-} \xrightarrow{\text{rápido}} \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX}$

Sección 4.9 Los diagramas de energía potencial para pasos elementales separados pueden combinarse en un diagrama para el proceso total. El diagrama para la reacción de un alcohol secundario o terciario con un halogenuro de hidrógeno se caracteriza por dos intermediarios y tres estados de transición. La reacción se clasifica como una **sustitución nucleofílica** unimolecular, abreviada como S_N1.

Sección 4.10 Los carbocationes contienen un carbono con carga positiva con sólo tres átomos o grupos unidos a él. Este carbono tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital 2*p* vacío.



Los carbocationes son estabilizados por sustituyentes alquilo unidos en forma directa al carbono con carga positiva. Los grupos alquilo son sustituyentes *que liberan electrones*. La estabilidad aumenta en el orden:

$$\text{(menos estable)} \quad CH_3^+ < RCH_2^+ < R_2CH^+ < R_3C^+ \quad \text{(más estable)}$$

Los carbocationes son fuertemente **electrofílicos** (ácidos de Lewis) y reaccionan con **nucleófilos** (bases de Lewis).

Sección 4.11 La velocidad con que los alcoholes son convertidos en halogenuros de alquilo depende de la velocidad de formación del carbocatión: los alcoholes terciarios son más reactivos; los alcoholes primarios son menos reactivos.

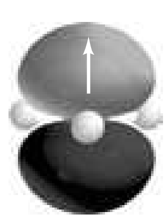
Sección 4.12 Los alcoholes primarios y el metanol no reaccionan con halogenuros de hidrógeno por medio de intermediarios carbocationes. Las especies nucleofílicas (Br^-, por ejemplo) atacan al ion alquiloxonio y “desplazan” una molécula de agua del carbono en un paso bimolecular. Este paso es determinante de la velocidad, y el mecanismo es S_N2.

Sección 4.13 Vea la tabla 4.4.

Sección 4.14 Vea la tabla 4.4.

Sección 4.15 El metano reacciona con Cl_2 para formar clorometano, diclorometano, triclorometano y tetraclorometano.

Sección 4.16 La cloración del metano, y la halogenación de los alcanos en general, procede por medio de intermediarios **radicales libres**. Los radicales alquilo son neutros y tienen un electrón no apareado en el carbono.



Como los carbocationes, los radicales libres son estabilizados por sustituyentes alquilo. El orden de estabilidad de los radicales libres es paralelo a la estabilidad de los carbocationes.

Sección 4.17 Los pasos elementales 1) a 3) describen un mecanismo en cadena por radicales libres para la reacción de un alcano con un halógeno.

1. (paso de iniciación)

$$X_2 \longrightarrow 2X\cdot$$

Molécula de halógeno → Dos átomos de halógeno

2. (paso de propagación)

$$RH + X\cdot \longrightarrow R\cdot + HX$$

Alcano + Átomo de halógeno → Radical alquilo + Halogenuro de hidrógeno

3. (paso de propagación)

$$R\cdot + X_2 \longrightarrow RX + \cdot X$$

Radical alquilo + Molécula de halógeno → Halogenuro de alquilo + Átomo de halógeno

Sección 4.18 Vea la tabla 4.4.

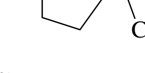
PROBLEMAS

4.20 Escriba fórmulas estructurales para cada uno de los siguientes alcoholes y halogenuros de alquilo:

a) Ciclobutanol
b) Alcohol *sec*-butílico
c) 3-Heptanol
d) *trans*-2-Clorociclopentanol
e) 2,6-Dicloro-4-metil-4-octanol
f) *trans*-4-*ter*-Butilciclohexanol
g) 1-Ciclopropiletanol
h) 2-Ciclopropiletanol

4.21 Nombre cada uno de los siguientes compuestos de acuerdo con la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC:

a) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2Br$
b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2OH$
c) Cl_3CCH_2Br
d) $Cl_2CHCHBr$ (con Cl en el segundo carbono)
e) CF_3CH_2OH
f) OH
g)



h) Br
i) OH

4.22 Los manuales se caracterizan por enlistar compuestos de acuerdo con sus nombres comunes. Uno da el nombre “alcohol *sec*-isoamílico” para un compuesto que podría ser llamado alcohol 1,2-dimetilpropílico de acuerdo con las reglas de la IUPAC de clase funcional. La mejor forma de nombrar este compuesto es con la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC. ¿Cuál es?

4.23 Escriba las fórmulas estructurales o construya modelos moleculares para todos los alcoholes isómeros constitucionales de fórmula molecular $C_5H_{12}O$. Asigne la nomenclatura sustitutiva y la de clase funcional a cada uno, y especifique si es un alcohol primario, secundario o terciario.

4.24 Un grupo hidroxilo es un sustituyente algo “más pequeño” en un anillo de seis miembros que un grupo metilo. Es decir, la preferencia de un grupo hidroxilo por la orientación ecuatorial es menos pronunciada que la de un grupo metilo. Dada esta información, escriba las fórmulas estructurales o construya modelos moleculares para todos los metilciclohexanoles isoméricos, mostrando cada uno en su conformación más estable. Dé la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC para cada isómero.

4.25 Al suponer que el calor de combustión del isómero cis era mayor que el trans, se hicieron asignaciones estructurales hace muchos años para los 2-, 3- y 4-metilciclohexanoles estereoisoméricos. Esta suposición es válida para dos de los pares estereoisoméricos pero es incorrecta para el otro. ¿Para cuál par de estereoisómeros es incorrecta la suposición? ¿Por qué?

4.26 *a*) El *mentol*, usado para dar sabor a algunos alimentos y al tabaco, es el estereoisómero más estable del 2-isopropil-5-metilciclohexanol. Dibuje o haga un modelo molecular en su conformación más estable. ¿El grupo hidroxilo es cis o trans al grupo isopropilo? ¿Al grupo metilo?

b) El *neomentol* es un estereoisómero del mentol. Es decir, tiene la misma constitución pero difiere en el arreglo de sus átomos en el espacio. El neomentol es el segundo estereoisómero más estable del 2-isopropil-5-metilciclohexanol; es menos estable que el mentol pero más estable que cualquier otro estereoisómero. Escriba la estructura o haga un modelo molecular del neomentol en su conformación más estable.

4.27 *Epiclorhidrina* es el nombre común de una sustancia química industrial usada como un componente en el cemento epóxico. La fórmula molecular de la epiclorhidrina es C_3H_5ClO. La epiclorhidrina tiene un grupo funcional epóxido; no tiene grupo metilo. Escriba una fórmula estructural para la epiclorhidrina.

4.28 *a*) Completar la estructura del fármaco analgésico *ibuprofeno* con base en el hecho de que el ibuprofeno es un ácido carboxílico que tiene la fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$, X es un grupo isobutilo y Y es un grupo metilo.

Y
|
X—(C₆H₄)—CH—Z

b) El *mandelonitrilo* puede obtenerse de las flores de durazno. Derivar su estructura del esquema en la parte *a*) dado que X es hidrógeno, Y es el grupo funcional que caracteriza a los alcoholes y Z caracteriza a los nitrilos.

4.29 *Acetato de isoamilo* es el nombre común de la sustancia que produce el olor característico de los plátanos. Escriba una fórmula estructural para el acetato de isoamilo, dada la información de que es un éster en el que el grupo carbonilo lleva un sustituyente metilo y hay un grupo 3-metilbutilo unido a uno de los oxígenos.

4.30 *n-butilmercaptano* es el nombre común de una sustancia de olor fétido obtenida del la orina de las mofetas. Es un tiol del tipo RX, donde R es un grupo *n*-butilo y X es el grupo funcional que caracteriza a un tiol. Escriba una fórmula estructural para esta sustancia.

4.31 Algunos de los compuestos orgánicos más importantes en bioquímica son los α-*aminoácidos*, representados por la fórmula general mostrada.

$$\mathrm{RCH(\overset{+}{N}H_3)\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}O^-}$$

Escriba las fórmulas estructurales para los siguientes α-aminoácidos.

a) Alanina (R = metilo)

b) Valina (R = isopropilo)

c) Leucina (R = isobutilo)

d) Isoleucina (R = *sec*-butilo)

e) Serina (R = XCH_2, donde X es el grupo funcional que caracteriza a los alcoholes)

f) Cisteína (R = XCH_2, donde X es el grupo funcional que caracteriza a los tioles)

g) Ácido aspártico (R = XCH_2, donde X es el grupo funcional que caracteriza a los ácidos carboxílicos)

4.32 El compuesto *zoapatanol* fue aislado de las hojas de una planta mexicana. Clasifique cada oxígeno del zoapatanol con base en el grupo funcional al que pertenece. Si un oxígeno es parte de un alcohol, clasifique el alcohol como primario, secundario o terciario.

4.33 Clasifique cada grupo funcional que contiene nitrógeno en el anestésico *lidocaína* de acuerdo a si es una amida, o una amina primaria, secundaria o terciaria.

4.34 *Uscaridina* es el nombre común de un producto natural venenoso que tiene la estructura mostrada. Localice lo siguiente en la uscaridina:

a) Grupos funcionales alcohol, aldehído, cetona y éster

b) Grupos metileno

c) Carbonos primarios

4.35 Escriba una ecuación química para la reacción de 1-butanol con cada uno de los siguientes reactivos:

a) Amida de sodio ($NaNH_2$)

b) Bromuro de hidrógeno, calor

c) Bromuro de sodio, ácido sulfúrico, calor

d) Tribromuro de fósforo

e) Cloruro de tionilo

4.36 Cada una de las siguientes reacciones se ha descrito en la literatura química e implica un material inicial orgánico algo más complejo que los encontrados hasta ahora. No obstante, con base en los temas vistos en este capítulo, el lector debería ser capaz de escribir la estructura del producto orgánico principal de cada reacción.

a) $—CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{piridina}]{PBr_3}$

b) CH_3 O ‖ $COCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{piridina}]{SOCl_2}$ OH

c) Br CH_3 | COH | CH_3 $\xrightarrow{HCl}$

d) $HOCH_2CH_2—$ $—CH_2CH_2OH + 2HBr \xrightarrow{\text{calor}}$

e) $\xrightarrow[100°C]{Br_2,\ \text{luz}} C_{10}H_{15}Br$

4.37 Seleccione el compuesto en cada uno de los siguientes pares que será convertido en el bromuro de alquilo correspondiente más rápido al ser tratado con bromuro de hidrógeno. Explique la razón de su elección.

a) 1-Butanol o 2-butanol
b) 2-Metil-1-butanol o 2-butanol
c) 2-Metil-2-butanol o 2-butanol
d) 2-Metilbutano o 2-butanol
e) 1-Metilciclopentanol o ciclohexanol
f) 1-Metilciclopentanol o *trans*-2-metilciclopentanol
g) 1-Ciclopentiletanol o 1-etilciclopentanol

4.38 Suponiendo que el paso determinante de la velocidad en la reacción del ciclohexanol con bromuro de hidrógeno para formar bromuro de ciclohexilo es unimolecular, escriba una ecuación para este paso. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

4.39 Suponiendo que el paso determinante de la velocidad en la reacción de 1-hexanol con bromuro de hidrógeno para formar 1-bromohexano es un ataque por un nucleófilo en un ion alquiloxonio, escriba una ecuación para este paso. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

4.40 Aunque útil en la agricultura como fumigante de suelos, el bromuro de metilo es una sustancia química que agota la capa de ozono y su producción se está retirando en forma paulatina. La preparación industrial del bromuro de metilo es a partir de metanol, por reacción con bromuro de hidrógeno. Escriba un mecanismo para esta reacción y clasifíquela como S_N1 o S_N2.

4.41 Dos estereoisómeros del 1-bromo-4-metilciclohexano se forman cuando el *trans*-4-metilciclohexanol reacciona con bromuro de hidrógeno. Escriba las fórmulas estructurales o haga modelos moleculares de:

a) *trans*-4-Metilciclohexanol
b) El carbocatión intermediario en esta reacción
c) Los dos estereoisómeros del 1-bromo-4-metilciclohexano

4.42 *a*) Use los datos de energía de disociación de enlace de la tabla 4.3 para calcular $\Delta H°$ para el paso de propagación

$$CH_4 \quad + \quad \cdot\ddot{\underset{..}{Br}}\colon \longrightarrow \cdot CH_3 \quad + \quad H—\ddot{\underset{..}{Br}}\colon$$

b) La energía de activación para este paso es 76 kJ/mol (18.3 kcal/mol). Dibuje un diagrama de energía potencial para este paso, señalando la posición de reactivos, productos y estado de transición.

c) ¿La estructura del estado de transición se parece más a los reactivos o a los productos? ¿Por qué?

4.43 Basando sus respuestas en las energías de disociación de enlace de la tabla 4.3, calcule cuáles de las siguientes reacciones son endotérmicas y cuáles exotérmicas. ¿Su mecanismo determina si la reacción es exotérmica o endotérmica?

a) $(CH_3)_2CHOH + HF \rightarrow (CH_3)_2CHF + H_2O$

b) $(CH_3)_2CHOH + HCl \rightarrow (CH_3)_2CHCl + H_2O$

c) $CH_3CH_2CH_3 + HCl \rightarrow (CH_3)_2CHCl + H_2$

4.44 Al llevar a cabo la reacción a −78°C es posible fluorar el 2,2-dimetilpropano para producir $(CF_3)_4C$. Escriba una ecuación química balanceada para esta reacción.

4.45 En una búsqueda de fluorocarbonos que tengan propiedades anestésicas, el 1,2-dicloro-1,1-difluoropropano fue sometido a cloración fotoquímica. Se obtuvieron dos productos isoméricos, uno de los cuales fue identificado como 1,2,3-tricloro-1,1-difluoropropano. ¿Cuál es la estructura del segundo compuesto?

4.46 Entre los alcanos isoméricos de fórmula molecular C_5H_{12}, identifique aquel que con cloración fotoquímica produce

a) Un solo monocloruro

b) Tres monocloruros isoméricos

c) Cuatro monocloruros isoméricos

d) Dos dicloruros isoméricos

4.47 En los ejercicios siguientes, suponga que todos los grupos metileno en el alcano son igual de reactivos como sitios de cloración por radicales libres.

a) La cloración fotoquímica del heptano forma una mezcla de monocloruros que contienen 15% de 1-cloroheptano. ¿Qué otros monocloruros están presentes? Estime el porcentaje de cada uno de estos isómeros $C_7H_{15}Cl$ adicionales en la fracción de los monocloruros.

b) La cloración fotoquímica del dodecano forma una fracción de monocloruros que contiene 19% de 2-clorododecano. Estime el porcentaje de 1-clorododecano presente en esa fracción.

4.48 La cloración fotoquímica del 2,2,4-trimetilpentano forma cuatro monocloruros isoméricos.

a) Escriba las fórmulas estructurales para estos cuatro isómeros.

b) Los dos cloruros primarios forman el 65% de la fracción de los monocloruros. Suponiendo que todos los hidrógenos primarios en el 2,2,4-trimetilpentano son igual de reactivos, estime el porcentaje de cada uno de los dos cloruros primarios en la mezcla de producto.

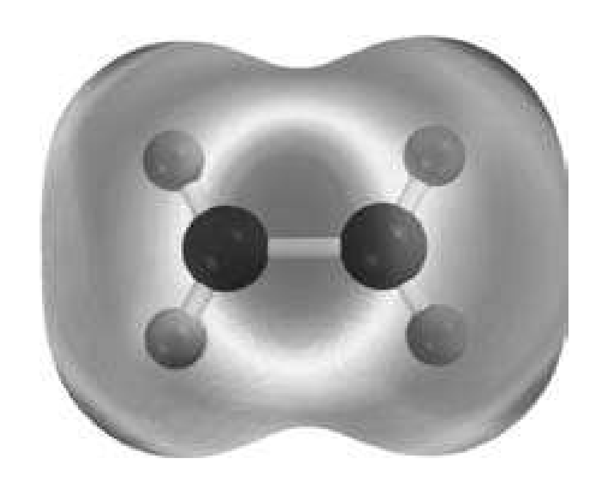
4.49 La cloración fotoquímica del pentano forma una mezcla de tres monocloruros isoméricos. El monocloruro principal constituyó 46% del total, y el restante 54% fue aproximadamente una mezcla 1:1 de los otros dos isómeros. Escriba las fórmulas estructurales para los tres isómeros monoclorados y especifique cuál se formó en mayor cantidad. (Recuerde que un hidrógeno secundario es sustraído tres veces más rápido por un átomo de cloro que un hidrógeno primario.)

4.50 Se ha preparado cloruro de ciclopropilo por la cloración del ciclopropano por radicales libres. Escriba un mecanismo por pasos para esta reacción.

4.51 El óxido de deuterio (D_2O) es agua en la que los protones (^1H) han sido reemplazados por su isótopo más pesado deuterio (^2H). Está disponible con facilidad y se usa en una variedad de estudios de mecanismos de reacción en química orgánica y bioquímica. Cuando se agrega D_2O a un alcohol (ROH), el deuterio reemplaza al protón del grupo hidroxilo.

$$ROH + D_2O \rightleftharpoons ROD + DOH$$

La reacción tiene lugar en forma rápida en extremo, y si D_2O está presente en exceso, todo el alcohol es convertido en ROD. Este intercambio hidrógeno-deuterio puede ser catalizado por ácidos o bases. Si D_3O^+ es el catalizador en solución ácida y DO^- el catalizador en solución básica, escriba mecanismos de reacción razonables para la conversión de ROH en ROD bajo condiciones de *a*) catálisis ácida y *b*) catálisis básica.



Estructura y preparación de alquenos: reacciones de eliminación

Esbozo del capítulo

5.1 NOMENCLATURA DE LOS ALQUENOS . . . 192

■ *Etileno* . . . 194

5.2 ESTRUCTURA Y ENLACES EN LOS ALQUENOS . . . 194

5.3 ISOMERISMO EN LOS ALQUENOS . . . 196

5.4 NOMENCLATURA DE ALQUENOS ESTEREOISOMÉRICOS CON EL SISTEMA DE NOTACIÓN *E-Z* . . . 197

5.5 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALQUENOS . . . 198

5.6 ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS ALQUENOS . . . 200

5.7 CICLOALQUENOS . . . 204

5.8 PREPARACIÓN DE ALQUENOS: REACCIONES DE ELIMINACIÓN . . . 205

5.9 DESHIDRATACIÓN DE ALCOHOLES . . . 206

5.10 REGIOSELECTIVIDAD EN LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES: LA REGLA DE ZAITSEV . . . 207

5.11 ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES . . . 209

5.12 MECANISMOS E1 Y E2 DE LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES . . . 209

5.13 REARREGLOS EN LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES . . . 211

5.14 DESHIDROHALOGENACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 214

5.15 EL MECANISMO E2 DE LA DESHIDROHALOGENACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO . . . 216

CAPÍTULO 5

5.16 ELIMINACIÓN ANTI EN REACCIONES E2: EFECTOS ESTEREOELECTRÓNICOS 219

5.17 LOS EFECTOS ISOTÓPICOS Y EL MECANISMO E2 220

5.18 EL MECANISMO E1 DE LA DESHIDROHALOGENACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO 221

5.19 RESUMEN 224

PROBLEMAS 227

Mecanismos

5.1 El mecanismo E1 para la deshidratación catalizada por ácido del alcohol *ter*-butílico 210

5.2 Rearreglo del carbocatión en la deshidratación del 3,3-dimetil-2-butanol 212

5.3 Desplazamiento de hidruro en la deshidratación del 1-butanol 214

5.4 Eliminación E2 de un halogenuro de alquilo 218

5.5 El mecanismo E1 para la deshidrohalogenación del 2-bromo-2-metilbutano en etanol 222

Los **alquenos** son hidrocarburos que contienen un enlace doble carbono-carbono. Un enlace doble carbono-carbono es una unidad estructural y un grupo funcional importantes en la química orgánica. Este enlace influye en la forma de una molécula orgánica, y además, en él ocurren la mayoría de las reacciones químicas que experimentan los alquenos. Algunos alquenos representativos son el *isobutileno* (una sustancia química de uso industrial), el α-*pineno* (un líquido fragante obtenido de los árboles de pino) y el *farneseno* (un alqueno de origen natural con tres enlaces dobles).

$(CH_3)_2C{=}CH_2$

Isobutileno (se usa en la producción de hule sintético)

H_3C CH_3 H CH_3

α-Pineno (es un constituyente importante de la trementina)

α-Farneseno (se encuentra en el recubrimiento ceroso de las cáscaras de manzana)

Este capítulo es el primero de dos que tratan de los alquenos; en él se describe su estructura, enlaces y preparación; en el capítulo 6 se estudian sus reacciones químicas.

5.1 NOMENCLATURA DE LOS ALQUENOS

Se nombra a los alquenos con la nomenclatura de la IUPAC reemplazando la terminación *-ano* del alcano correspondiente por la terminación *-eno*. Los dos alquenos más simples son el eteno y el propeno. Ambos son muy conocidos también por sus nombres comunes *etileno* y *propileno*.

$$H_2C{=}CH_2$$

Nombre de la IUPAC: **eteno**
Nombre común: etileno

$$CH_3CH{=}CH_2$$

Nombre de la IUPAC: **propeno**
Nombre común: propileno

Etileno es un sinónimo aceptado para el *eteno* en el sistema de la IUPAC. *Propileno*, *isobutileno* y otros nombres comunes que terminan en *-ileno* no son nombres aceptados por la IUPAC.

La cadena continua más larga que incluye el enlace doble forma el nombre base del alqueno, y la cadena se numera en la dirección que le da a los carbonos con enlaces dobles los números más bajos. En el nombre se especifica sólo el localizador (o posición numérica) de uno de los carbonos con enlace doble; se entiende que el otro carbono con enlace doble debe seguir en la secuencia.

$$\overset{1}{H_2C}{=}\overset{2}{C}H\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_3$$

1-Buteno
(no 1,2-buteno)

$$\overset{6}{C}H_3\overset{5}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{3}{C}H{=}\overset{2}{C}H\overset{1}{C}H_3$$

2-Hexeno
(no 4-hexeno)

Los enlaces dobles carbono-carbono tienen prioridad sobre los grupos alquilo y los halógenos en la selección de la cadena principal de carbonos y en la dirección de la numeración.

$$\overset{4}{C}H_3\overset{3}{C}H(CH_3)\overset{2}{C}H{=}\overset{1}{C}H_2$$

3-Metil-1-buteno
(no 2-metil-3-buteno)

$$Br\overset{6}{C}H_2\overset{5}{C}H_2\overset{4}{C}H_2\overset{3}{C}H(\overset{2}{C}H{=}\overset{1}{C}H_2)CH_2CH_2CH_3$$

6-Bromo-3-propil-1-hexeno
(la cadena más larga que contiene enlace doble es de seis carbonos)

Los grupos hidroxilo, sin embargo, tienen prioridad sobre el enlace doble. En los compuestos que contienen tanto un enlace doble como un grupo hidroxilo se usa el sufijo combinado *-en* + *-ol* para indicar que ambos grupos funcionales están presentes.

$$HO\overset{1}{C}H_2\overset{2}{C}H_2\overset{3}{C}H_2(H)\overset{4}{C}{=}\overset{5}{C}(\overset{6}{C}H_3)CH_3$$

5-Metil-4-hexen-1-ol
(no 2-metil-2-hexen-6-ol)

PROBLEMA 5.1

Nombre cada uno de los siguientes compuestos usando la nomenclatura de la IUPAC:

a) $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$

b) $(CH_3)_3CCH{=}CH_2$

c) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2CH_3$

d) $H_2C{=}CHCH_2CHCH_3$ (con Cl en el C4: $H_2C{=}CHCH_2CH(Cl)CH_3$)

e) $H_2C{=}CHCH_2CH(OH)CH_3$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La cadena continua más larga en este alqueno contiene cuatro átomos de carbono. El enlace doble está entre C-2 y C-3, por tanto, se nombra como un derivado del 2-buteno.

$$(H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$$

2,3-Dimetil-2-buteno

Identificar el alqueno como un derivado del 2-buteno deja dos grupos metilo como sustituyentes unidos a la cadena principal. Este alqueno es 2,3-dimetil-2-buteno.

Se dijo en la sección 2.13 que los nombres comunes de ciertos grupos *alquilo* encontrados con frecuencia, como el isopropilo y el *ter*-butilo, son aceptados en el sistema de la IUPAC. Tres grupos *alquenilo*: **vinilo**, **alilo** e **isopropenilo**, son tratados en la misma forma.

$H_2C{=}CH{-}$ como en $H_2C{=}CHCl$

Vinilo — Cloruro de vinilo

$H_2C{=}CHCH_2{-}$ como en $H_2C{=}CHCH_2OH$

Alilo — Alcohol alílico

$H_2C{=}C(CH_3){-}$ como en $H_2C{=}CClCH_3$

Isopropenilo — Cloruro de isopropenilo

El cloruro de vinilo es una sustancia química de uso industrial producida en grandes cantidades (10^{10} lb/año en Estados Unidos) y se usa en la preparación de cloruro de polivinilo. El cloruro de polivinilo, llamado con frecuencia tan sólo *vinilo*, tiene muchas aplicaciones, incluyendo su uso como impermeabilizante para casas, recubrimientos de paredes y en tuberías de PVC.

Cuando un grupo CH_2 tiene un enlace doble en un anillo, se agrega el prefijo *metileno* al nombre del anillo.

$=CH_2$

Metilenociclohexano

Los **cicloalquenos** y sus derivados se nombran adaptando la terminología de los cicloalcanos a los principios de la nomenclatura de los alquenos.

Ciclopenteno — 1-Metilciclohexeno — 3-Clorociclohepteno (no 1-cloro-2-ciclohepteno)

No son necesarios localizadores en ausencia de sustituyentes; se entiende que el enlace doble conecta C-1 y C-2. Los cicloalquenos sustituidos se numeran comenzando con el enlace doble, procediendo a través de él y continuando la secuencia alrededor del anillo. La dirección se elige a modo de dar el menor de dos números posibles al sustituyente.

PROBLEMA 5.2

Escriba las fórmulas estructurales o construya modelos moleculares y dé los nombres de la IUPAC de todos los derivados monocloro sustituidos del ciclopenteno.

Etileno

El etileno ya era conocido por los químicos en el siglo XVIII y se aisló en forma pura en 1795. Un nombre antiguo del etileno fue *gaz oléfiant* ("gas formador de aceite", en francés), para describir la formación de un producto líquido oleoso cuando dos gases, etileno y cloro, reaccionan entre sí.

$$\underset{\substack{\text{Etileno}\\ \text{(p. eb.: }-104°\text{C)}}}{H_2C{=}CH_2} + \underset{\substack{\text{Cloro}\\ \text{(p. eb.: }-34°\text{C)}}}{Cl_2} \longrightarrow \underset{\substack{\text{1,2-Dicloroetano}\\ \text{(p. eb.: 83°C)}}}{ClCH_2CH_2Cl}$$

El término *gaz oléfiant* fue el antecedente del término general *olefina*, usado antes como el nombre de la clase de compuestos que ahora se llaman *alquenos.*

El etileno se encuentra en la naturaleza en pequeñas cantidades como hormona vegetal. Las hormonas son sustancias que actúan como mensajeros en la regulación de procesos biológicos. El etileno es importante en el proceso de maduración de muchos frutos, en los que se forma mediante una serie de pasos complejos a partir de un compuesto que contiene un anillo de ciclopropano:

$$\underset{\substack{\text{Ácido}\\ \text{1-aminociclopropanocarboxílico}}}{\text{(ciclopropano con } \overset{+}{N}H_3 \text{ y } CO_2^-\text{)}} \xrightarrow{\text{varios pasos}} \underset{\text{Etileno}}{H_2C{=}CH_2} + \text{otros productos}$$

Incluso en cantidades diminutas el etileno puede estimular la maduración; es decir, la velocidad de ésta aumenta con la concentración de etileno. Esta propiedad es de mucha utilidad en la comercialización del plátano. Los plátanos se cosechan verdes en los trópicos, y así se mantienen al ser almacenados con ventilación adecuada que limita la cantidad de etileno presente, y luego, ya en su destino, se induce su maduración con etileno.*

El etileno es la piedra angular de la descomunal industria petroquímica del mundo y se produce en grandes cantidades. En un año típico la cantidad de etileno producida en Estados Unidos (5×10^{10} lb) excede el peso total de todos sus habitantes. Mediante un proceso, el etano del gas natural es calentado para causar su disociación en etileno e hidrógeno:

$$\underset{\text{Etano}}{CH_3CH_3} \xrightarrow{750°\text{C}} \underset{\text{Etileno}}{H_2C{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2}$$

Esta reacción se conoce como **deshidrogenación**, y es tanto una fuente de etileno como uno de los métodos mediante los que se prepara hidrógeno a escala industrial. La mayor parte del hidrógeno generado así se usa después para reducir nitrógeno a amoniaco para la preparación de fertilizantes.

Del mismo modo, la deshidrogenación del propano forma propeno:

$$\underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2CH_3} \xrightarrow{750°\text{C}} \underset{\text{Propeno}}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2}$$

El propeno es el segundo petroquímico en importancia y se produce en cantidades que representan más o menos la mitad del etileno.

Casi cualquier hidrocarburo puede servir como material inicial en la producción de etileno y propeno. El craqueo del petróleo (sección 2.16) forma etileno y propeno por procesos que implican la ruptura de los enlaces carbono-carbono de hidrocarburos de peso molecular más alto.

El etileno y el propeno se usan principalmente como materias primas para la preparación de plásticos, fibras y películas de polietileno y polipropileno. Éstas y otras aplicaciones se describirán en el capítulo 6.

*Para una revisión, vea "Ethylene—An Unusual Plant Hormone" en el ejemplar de abril de 1992 de *Journal of Chemical Education* (pp. 315-318).

5.2 ESTRUCTURA Y ENLACES EN LOS ALQUENOS

La estructura del etileno y el modelo de hibridación orbital para su enlace doble se presentaron en la sección 2.20 y se repasan en forma breve en la figura 5.1. El etileno es plano, cada carbono tiene hibridación sp^2 y se considera que el enlace doble tiene un componente σ y un componente π. El componente σ surge del traslape de orbitales híbridos sp^2 a lo largo de una línea que conecta los dos carbonos, el componente π vía un traslape "paralelo" de dos orbitales *p*. Arriba y abajo del plano de la molécula aparecen regiones de alta densidad electrónica, atribuidas a los electrones π, y son evidentes en el mapa del potencial electrostático. La mayoría de las reacciones del etileno y otros alquenos implican a estos electrones.

El enlace doble en el etileno es más fuerte que el enlace sencillo C—C en el etano, pero no es el doble de fuerte. Los químicos no están de acuerdo respecto a cómo se reparte con exac-

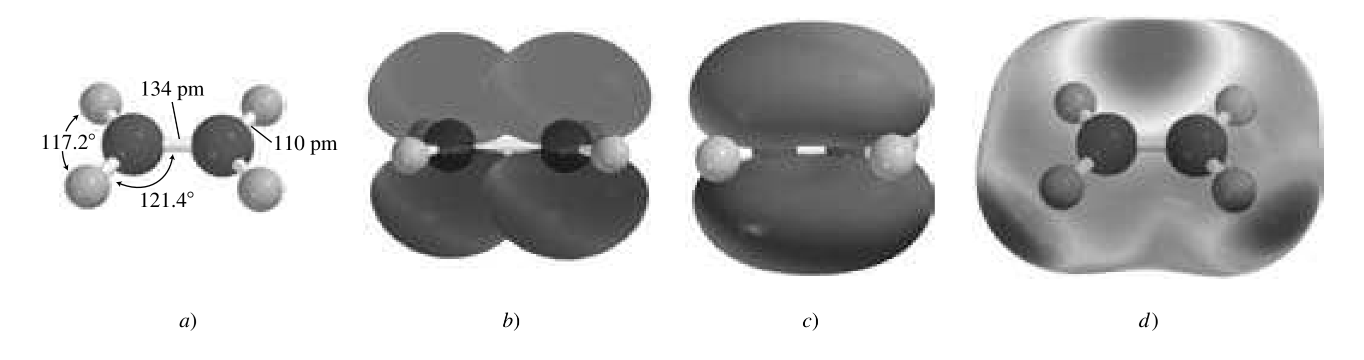


FIGURA 5.1 *a*) Estructura plana de los enlaces σ en el etileno mostrando distancias y ángulos de enlace. *b*) y *c*) Los orbitales *p* de los dos carbonos con hibridación sp^2 se traslapan para producir un enlace π. *d*) El mapa del potencial electrostático muestra una región de potencial negativo alto encima y debajo del plano de los átomos, debido a los electrones π. (Vea sección a color, p. C-7.)

titud la energía total del enlace C═C entre sus componentes σ y π, pero todos convienen en que el enlace π es más débil que el enlace σ.

Hay dos tipos diferentes de enlaces carbono-carbono en el propeno, $CH_3CH{=}CH_2$. El enlace doble es del tipo σ + π, y el enlace con el grupo metilo es un enlace σ formado por un traslape sp^3-sp^2.

> El enfoque aritmético más simple resta la energía del enlace σ C—C del etano (368 kJ/mol; 88 kcal-/mol) de la energía de enlace C═C del etileno (605 kJ/mol; 144.5 kcal/mol). Esto da un valor de 237 kJ/mol (56.5 kcal/mol) para la energía de enlace π.

Carbono con hibridación sp^3

Longitud del enlace C—C = 150 pm
Longitud del enlace C═C = 134 pm

Carbono con hibridación sp^2

PROBLEMA 5.3

Se pueden usar fórmulas de enlace con líneas para representar alquenos en forma muy parecida a la que se usa para representar alcanos. Considere el siguiente alqueno:

a) ¿Cuál es la fórmula molecular de este alqueno?

b) ¿Cuál es su nombre de la IUPAC?

c) ¿Cuántos átomos de carbono tienen hibridación sp^2 en este alqueno? ¿Cuántos tienen hibridación sp^3?

d) ¿Cuántos enlaces σ son del tipo sp^2-sp^3? ¿Cuántos son del tipo sp^3-sp^2?

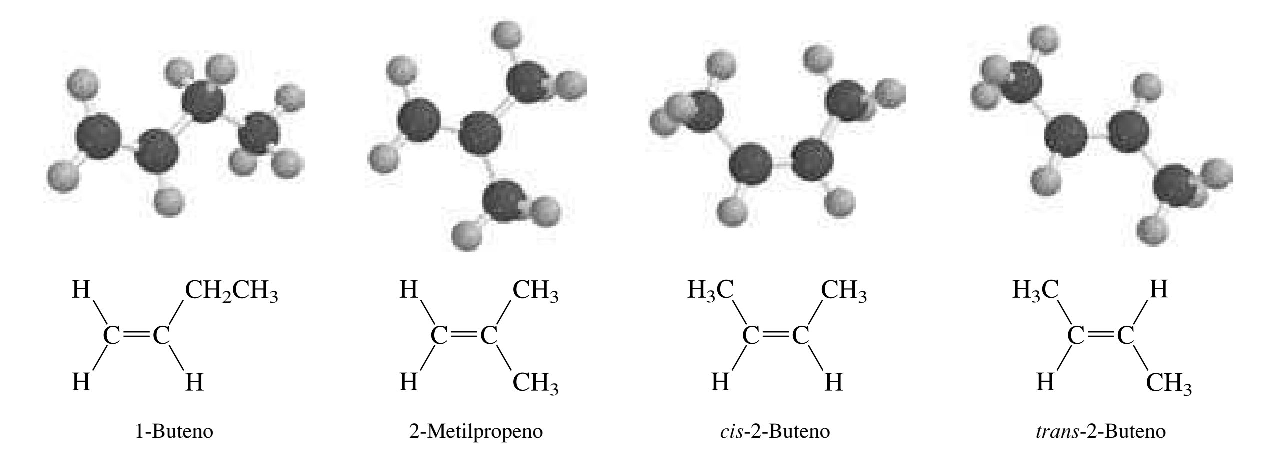
SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Al escribir fórmulas de enlace con líneas para los hidrocarburos, se debe recordar que hay un carbono en cada extremo y en cada ángulo de una cadena de carbonos. Se pone el número apropiado de hidrógenos de modo que cada carbono tenga cuatro enlaces. Por tanto, el compuesto mostrado es

$$CH_3CH_2CH{=}C(CH_2CH_3)_2$$

La fórmula molecular general de un alqueno es C_nH_{2n}, la del etileno es C_2H_4 y la del propeno C_3H_6. Los carbonos e hidrógenos del compuesto mostrado (C_8H_{16}) revelan que también corresponde a C_nH_{2n}.

5.3 ISOMERISMO EN LOS ALQUENOS

Aunque el etileno es el único alqueno de dos carbonos, y el propeno el único alqueno de tres carbonos, hay *cuatro* alquenos isoméricos de fórmula molecular C_4H_8:



El 1-buteno tiene una cadena de carbonos no ramificada con un enlace doble entre C-1 y C-2. Es un isómero constitucional de los otros tres. Del mismo modo, el 2-metilpropeno, con una cadena de carbonos ramificada, es un isómero constitucional de los otros tres.

Los isómeros designados *cis*- y *trans*-2-buteno tienen la misma constitución; ambos tienen una cadena de carbonos no ramificada con un enlace doble que conecta C-2 y C-3. Difieren entre sí, sin embargo, en que el isómero cis tiene sus dos grupos metilo en el mismo lado del enlace doble, pero los grupos metilo en el isómero trans están en lados opuestos del enlace doble. Se ha de recordar de la sección 3.11 que los isómeros que tienen la misma constitución pero difieren en el arreglo espacial de sus átomos, se clasifican como *estereoisómeros*. Son estereoisómeros el *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno, y los términos *cis* y *trans* especifican la *configuración* del enlace doble.

En ocasiones se hace referencia a los alquenos estereoisoméricos como *isómeros geométricos.*

El estereoisomerismo cis-trans en los alquenos no es posible cuando uno de los carbonos del enlace doble tiene dos sustituyentes idénticos. Esto significa que ni el 1-buteno ni el 2-metilpropeno pueden tener estereoisómeros.

Idéntico { H, H } C=C (CH₂CH₃, H)

1-Buteno
(no son posibles estereoisómeros)

Idéntico { H, H } C=C { CH₃, CH₃ } Idéntico

2-Metilpropeno
(no son posibles estereoisómeros)

PROBLEMA 5.4

¿Cuántos alquenos tienen la fórmula molecular C_5H_{10}? Escriba sus estructuras y dé sus nombres de la IUPAC. Especifique la configuración de los estereoisómeros como cis o trans según corresponda.

La energía de activación para la rotación en torno a un enlace doble carbono-carbono típico es muy alta, del orden de 250 kJ/mol (alrededor de 60 kcal/mol). Esta cantidad puede considerarse como parte de la contribución del enlace π a la fuerza total del enlace C=C de 605 kJ/mol (144.5 kcal/mol) en el etileno, y se compara en forma cercana al valor estimado por manipulación de los datos termoquímicos en la página 195.

En principio, el *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno pueden interconvertirse por rotación del enlace *doble* C-2=C-3. Sin embargo, a diferencia de la rotación en torno al enlace *sencillo* C-2—C-3 en el butano, que es bastante rápida, la interconversión de los 2-butenos estereoisoméricos no ocurre bajo circunstancias normales. En ocasiones, se dice que la rotación alrededor de un enlace doble carbono-carbono está *restringida,* pero esto es un eufemismo. Las fuentes de calor de laboratorio convencionales no proporcionan suficiente energía para la rotación alrededor del enlace doble en los alquenos. Como se muestra en la figura 5.2, la rotación

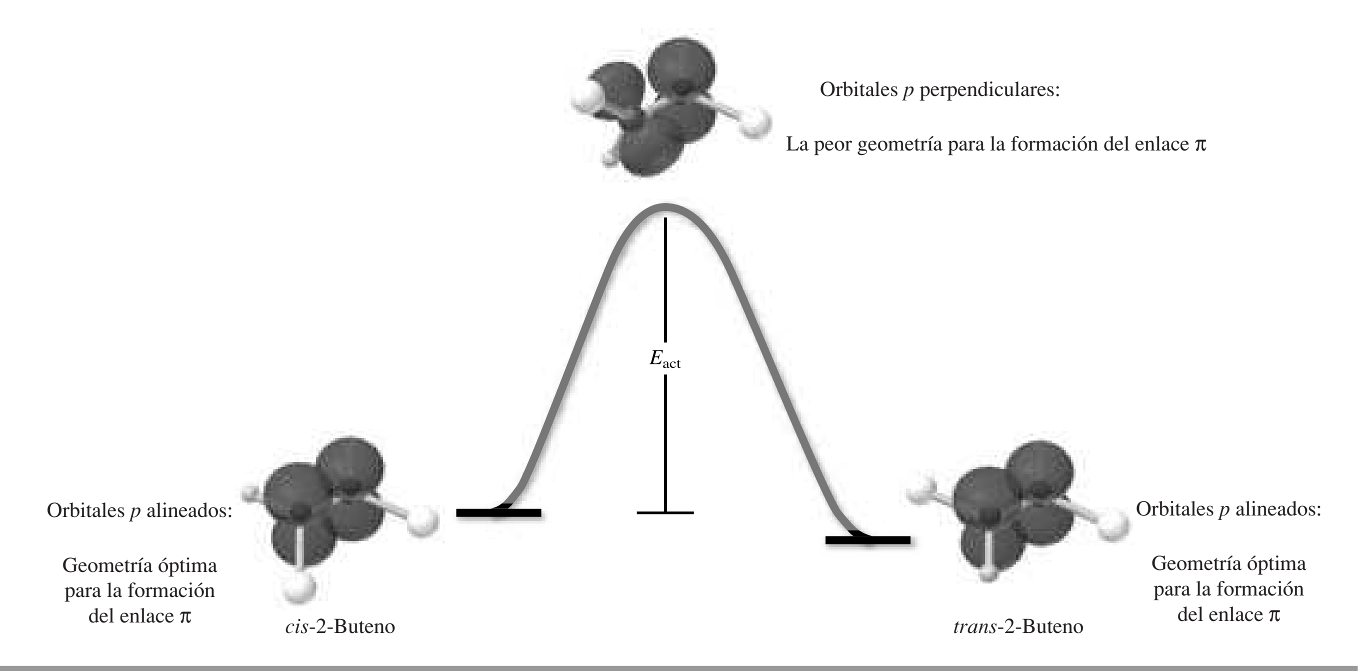


FIGURA 5.2 La interconversión del *cis*- y *trans*-2-buteno procede por ruptura del componente π del enlace doble. Las esferas gris claro representan grupos metilo.

en torno a un enlace doble requiere que los orbitales *p* de C-2 y C-3 se tuerzan de su alineación paralela estable; en efecto, el componente π del enlace doble debe romperse en el estado de transición.

5.4 NOMENCLATURA DE ALQUENOS ESTEREOISOMÉRICOS CON EL SISTEMA DE NOTACIÓN *E-Z*

Cuando los grupos en los dos extremos de un enlace doble son iguales o son similares entre sí desde la perspectiva estructural, es simple describir la configuración del enlace doble como cis o trans. El ácido oleico, por ejemplo, un compuesto que puede obtenerse del aceite de oliva, tiene un enlace doble cis. El cinamaldehído, que origina el olor característico de la canela, tiene un enlace doble trans.

$CH_3(CH_2)_6CH_2$ and $CH_2(CH_2)_6CO_2H$ on C=C, with H and H (cis)

Ácido oleico

C_6H_5 and H on C=C; H and CH=O (trans)

Cinamaldehído

PROBLEMA 5.5

Las hembras de la mosca común atraen a los machos enviando una señal química conocida como *feromona.* La sustancia emitida por la mosca hembra que atrae al macho se ha identificado como *cis*-9-tricoseno, $C_{23}H_{46}$. Escriba una fórmula estructural, incluyendo la estereoquímica, para este compuesto.

Los términos *cis* y *trans* son ambiguos, sin embargo, cuando no es obvio cuál sustituyente en un carbono es “similar” o “análogo” un sustituyente es referencia en el otro. Por suerte, se ha desarrollado un sistema sin ambigüedad para especificar la estereoquímica del enlace doble basado en el criterio del *número atómico* para clasificar los sustituyentes en los carbonos

con enlace doble. Cuando los átomos de número atómico más alto están en el *mismo* lado del enlace doble, se dice que el enlace doble tiene la configuración ***Z***, donde *Z* representa la palabra alemana ***zusammen***, que significa "juntos". Cuando los átomos de número atómico más alto están en lados *opuestos* del enlace doble, se dice que la configuración es ***E***. El símbolo *E* representa la palabra alemana ***entgegen***, que significa "opuestos".

Superior ⟶ Cl, Br ⟵ Superior; C=C; Inferior ⟶ H, F ⟵ Inferior

Configuración *Z*
Los sustituyentes que se clasifican más alto (Cl y Br) están en el mismo lado del enlace doble

Superior ⟶ Cl, F ⟵ Inferior; C=C; Inferior ⟶ H, Br ⟵ Superior

Configuración *E*
Los sustituyentes que se clasifican más alto (Cl y Br) están en lados opuestos del enlace doble

Las reglas de prioridad en la tabla 5.1 fueron elaboradas por R. S. Cahn y sir Christopher Ingold (Inglaterra) y Vladimir Prelog (Suiza) en el contexto de un aspecto diferente de la estereoquímica orgánica; aparecerán de nuevo en el capítulo 7.

Con frecuencia, los grupos en los enlaces dobles de la mayoría de los alquenos son, por supuesto, más complicados que en este ejemplo. Las reglas para clasificar sustituyentes, en especial grupos alquilo, se describen en la tabla 5.1.

PROBLEMA 5.6

Determine la configuración de cada uno de los siguientes alquenos como *Z* o *E* según corresponda:

a) H_3C, H; C=C; CH_2OH, CH_3

b) H_3C, H; C=C; CH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_2CH_3$

c) H_3C, H; C=C; CH_2CH_2OH, $C(CH_3)_3$

d) ciclopropilo, CH_3CH_2; C=C; H, CH_3

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Uno de los carbonos con enlace doble lleva un grupo metilo y un hidrógeno. De acuerdo con las reglas de la tabla 5.1, el metilo es superior al hidrógeno. El otro átomo de carbono del enlace doble lleva un metilo y un grupo —CH_2OH. El grupo —CH_2OH tiene mayor prioridad que el metilo.

Superior (C) ⟶ H_3C, CH_2OH ⟵ Superior —C(O,H,H)
C=C
Inferior (H) ⟶ H, CH_3 ⟵ Inferior —C(H,H,H)

Los grupos clasificados como de mayor prioridad están en el mismo lado del enlace doble; la configuración es *Z*.

Una tabla en la tercera de forros de este libro lista algunos de los átomos y grupos que se encuentran con más frecuencia, en orden de prioridad creciente. No deberá intentar memorizar esta tabla, pero sí deberá ser capaz de derivar la colocación relativa de un grupo frente a otro.

5.5 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALQUENOS

Las propiedades físicas de algunos alquenos seleccionados se recopilan en el apéndice 1.

Los alquenos se parecen a los alcanos en la mayoría de sus propiedades físicas. Los alquenos de peso molecular bajo, hasta C_4H_8, son gases a temperatura ambiente y presión atmosférica.

Los momentos dipolares de la mayoría de los alquenos son bastante pequeños. Entre los isómeros C_4H_8, el 1-buteno, el *cis*-2-buteno y el 2-metilpropeno tienen momentos dipolares en el intervalo 0.3-0.5 D; el *trans*-2-buteno no tiene momento dipolar. No obstante, se pueden aprender algunas cosas sobre los alquenos observando el efecto de los sustituyentes en los momentos dipolares.

TABLA 5.1 Reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog

Regla	Ejemplo
1. El número atómico superior tiene prioridad sobre el inferior. El bromo (número atómico 35) supera al cloro (número atómico 17). El metilo (C, número atómico 6) supera al hidrógeno (número atómico 1).	El compuesto Superior Br CH_3 Superior C═C Inferior Cl H Inferior tiene la configuración *Z*. Los átomos que se clasifican como más alto (Br y C de CH_3) están en el mismo lado del enlace doble.
2. Cuando dos átomos unidos en forma directa al enlace doble son idénticos, se comparan los átomos unidos con estos dos con base en sus números atómicos. La prioridad se determina en el primer punto de diferencia: Etilo [—C(**C**,H,H)] supera al metilo [—C(**H**,H,H)] Del mismo modo, el *ter*-butilo supera al isopropilo, y el isopropilo supera al etilo: $—C(CH_3)_3 > —CH(CH_3)_2 > —CH_2CH_3$ —C(C,C,C) > —C(C,C,H) > —C(C,H,H)	El compuesto Superior Br CH_3 Inferior C═C Inferior Cl CH_2CH_3 Superior tiene la configuración *E*.
3. Se trabaja hacia fuera desde el punto de unión, comparando todos los átomos unidos con un átomo particular antes de proceder más adelante en la cadena: $—CH(CH_3)_2$ [—C(C,**C**,H)] supera al $—CH_2CH_2OH$ [—C(C,**H**,H)]	El compuesto Superior Br CH_2CH_2OH Inferior C═C Inferior Cl $CH(CH_3)_2$ Superior tiene la configuración *E*.
4. Cuando se trabaja hacia fuera desde el punto de unión, siempre se evalúan los átomos sustituyentes uno por uno, nunca como grupo. Debido a que el oxígeno tiene un número atómico más alto que el carbono, $—CH_2OH$ [—C(**O**,H,H)] supera al $—C(CH_3)_3$ [—C(**C**,C,C)]	El compuesto Superior Br CH_2OH Superior C═C Inferior Cl $C(CH_3)_3$ Inferior tiene la configuración *Z*.
5. Cuando un átomo está unido en forma múltiple a otro átomo se considera que se repite como sustituyente en ese átomo: —CH(═O) es tratado como si fuera —C(O,O,H) El grupo —CH═O [—C(O,**O**,H)] supera al $—CH_2OH$ [—C(O,**H**,H)]	El compuesto Superior Br CH_2OH Inferior C═C Inferior Cl CH═O Superior tiene la configuración *E*.

Las mediciones experimentales de los momentos dipolares reportan la magnitud, pero no la dirección. Normalmente se deduce la dirección general examinando las direcciones de los dipolos de los enlaces individuales. Con los alquenos la cuestión básica se refiere a los grupos alquilo unidos a C═C. *¿Un grupo alquilo dona electrones o retira electrones de un enlace do-*

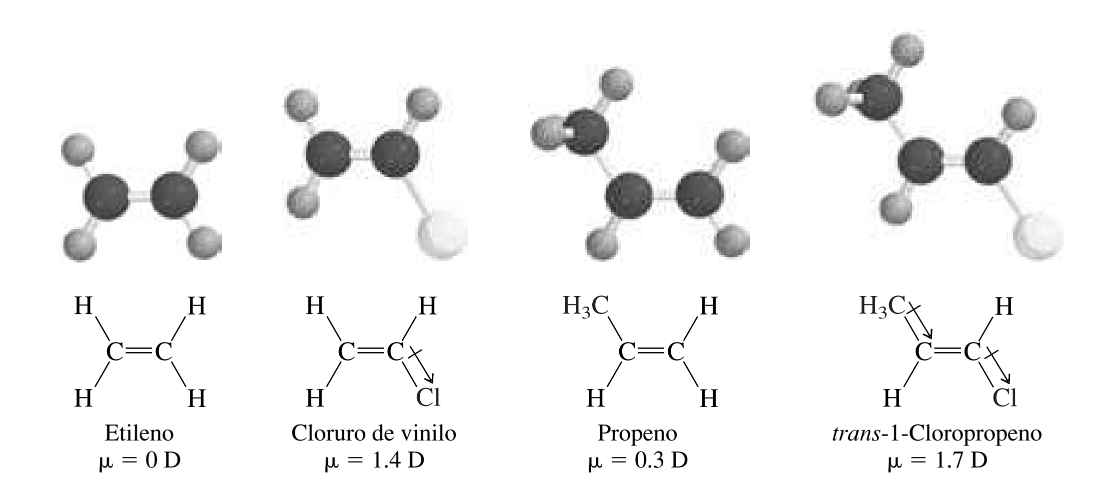
FIGURA 5.3 Los grupos alquilo donan electrones a los carbonos con hibridación sp^2 de un alqueno.

Los carbonos con hibridación sp^2 de un alqueno son más electronegativos que los carbonos con hibridación sp^3 y son estabilizados por sustituyentes donadores de electrones.

El grupo metilo es un mejor sustituyente donador de electrones que el hidrógeno.

H_3C, C═C, H

ble? Esta cuestión puede enfocarse comparando el efecto de un grupo alquilo, metilo por ejemplo, con otros sustituyentes.



El etileno, por supuesto, no tiene momento dipolar. Reemplazar uno de sus hidrógenos por cloro forma cloruro de vinilo, el cual tiene un momento dipolar de 1.4 D. El efecto es mucho menor cuando uno de los hidrógenos es reemplazado por un metilo; el propeno tiene un momento dipolar de sólo 0.3 D. Ahora coloque un CH_3 y un Cl trans entre sí en el enlace doble. Si el metilo libera electrones mejor que el H, entonces el momento dipolar del *trans*-$CH_3CH{=}CHCl$ debería ser mayor que el del $H_2C{=}CHCl$ debido a que los efectos del CH_3 y el Cl se refuerzan entre sí. Si el metilo atrae electrones, debería ocurrir lo opuesto, y el momento dipolar del *trans*-$CH_3CH{=}CHCl$ sería menor que 1.4 D. De hecho, el momento dipolar del *trans*-$CH_3CH{=}CHCl$ es mayor que el del $H_2C{=}CHCl$, lo que indica que un grupo metilo es un sustituyente donador de electrones hacia el enlace doble.

Un grupo metilo libera electrones a un enlace doble en forma muy parecida a como libera electrones al carbono con carga positiva de un carbocatión, por un efecto inductivo y por hiperconjugación (figura 5.3). Otros grupos alquilo se comportan de manera similar y, a medida que se avance, se verán varias formas en las que los efectos liberadores de electrones de los sustituyentes alquilo influyen en las propiedades de los alquenos. La primera se describe en la siguiente sección.

5.6 ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS ALQUENOS

Antes se vio (secciones 2.18, 3.11) cómo usar los calores de combustión para comparar las estabilidades de alcanos isoméricos. Se puede hacer lo mismo con los alquenos isoméricos. Con-

sidere los calores de la combustión de los cuatro alquenos isoméricos de fórmula molecular C_4H_8. Todos experimentan combustión de acuerdo con la ecuación

$$C_4H_8 + 6O_2 \rightarrow 4CO_2 + 4H_2O$$

Cuando los calores de combustión de los isómeros se representan gráficamente en una escala común como en la figura 5.4, se puede observar que el isómero de mayor energía (el menos estable) es el 1-buteno, $H_2C{=}CHCH_2CH_3$. El isómero de menor energía (el más estable) es el 2-metilpropeno $(CH_3)_2C{=}CH_2$.

Datos análogos de muchos alquenos indican que los factores más importantes que rigen la estabilidad de los alquenos son:

1. *Grado de sustitución* (los sustituyentes alquilo estabilizan un enlace doble).
2. *Tensión de van der Waals* (desestabiliza cuando los grupos alquilo son cis entre sí).

Grado de sustitución. Se clasifican los enlaces dobles como **monosustituidos**, **disustituidos**, **trisustituidos** o **tetrasustituidos** de acuerdo con el número de átomos de carbono unidos en forma *directa* a la unidad estructural C═C.

Alquenos monosustituidos:

$RCH{=}CH_2$ como en $CH_3CH_2CH{=}CH_2$ (1-buteno)

Alquenos disustituidos:
(R y R′ pueden ser iguales o diferentes)

$RCH{=}CHR'$ como en $CH_3CH{=}CHCH_3$ (*cis*- o *trans*-2-buteno)

$RR'C{=}CH_2$ como en $(CH_3)_2C{=}CH_2$ (2-metilpropeno)

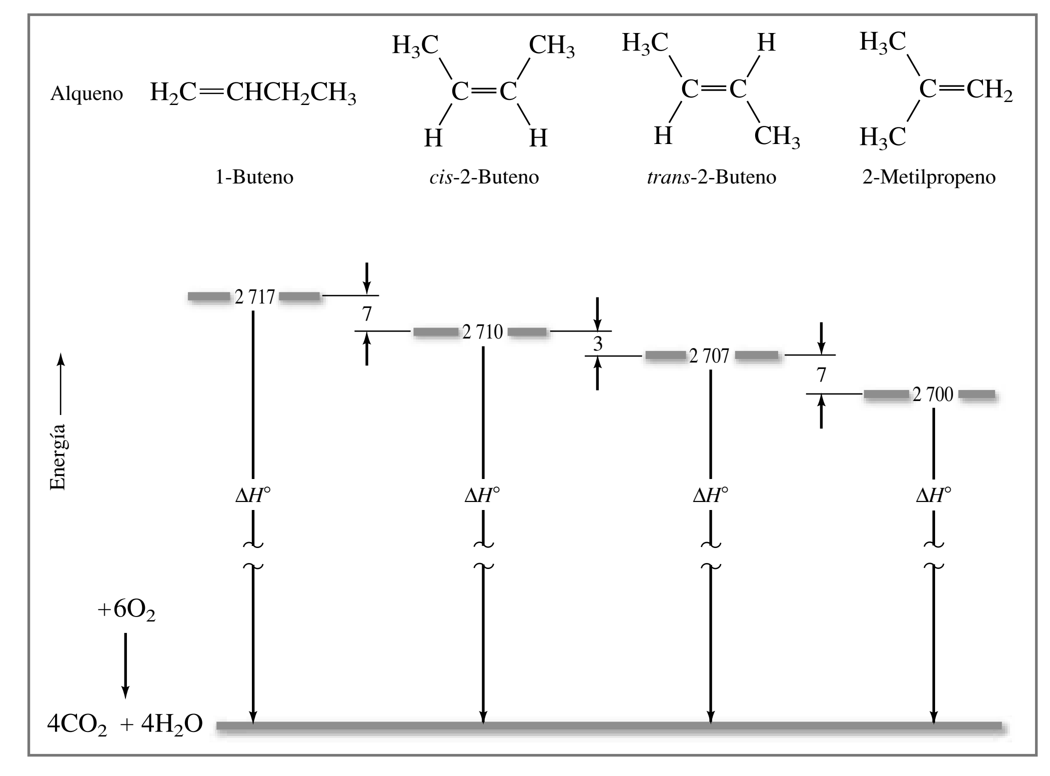


FIGURA 5.4 Calores de combustión de los alquenos isoméricos C_4H_8. Todas las energías están en kilojoules. (Una diferencia de energía de 3 kJ es equivalente a 0.7 kcal, 7 kJ es equivalente a 1.7 kcal.)

Alquenos trisustituidos:
(R, R′ y R″ pueden ser iguales o diferentes)

$$\begin{array}{c}\text{R} \quad \text{R}'' \\ \text{C}{=}\text{C} \\ \text{R}' \quad \text{H}\end{array}$$ como en $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_3$ (2-metil-2-penteno)

Alquenos tetrasustituidos:
(R, R′, R″ y R‴ pueden ser iguales o diferentes)

$$\begin{array}{c}\text{R} \quad \text{R}'' \\ \text{C}{=}\text{C} \\ \text{R}' \quad \text{R}'''\end{array}$$ como en (1,2-dimetilciclohexeno)

En el ejemplo mostrado, los carbonos 3 y 6 del anillo cuentan como sustituyentes en el enlace doble.

PROBLEMA 5.7

Escriba fórmulas estructurales o construya modelos moleculares y dé los nombres de la IUPAC para todos los alquenos de fórmula molecular C_6H_{12} que contienen un enlace doble trisustituido. (No olvide incluir los estereoisómeros.)

En los calores de combustión de los alquenos C_4H_8 que se muestran en la figura 5.4, se observa que los alquenos disustituidos

$(CH_3)_2C{=}CH_2$ — 2-Metilpropeno; $H_3C(H)C{=}C(H)CH_3$ — *trans*-2-Buteno; $H_3C(H)C{=}C(H)CH_3$ — *cis*-2-Buteno

son más estables que el alqueno monosustituido

$H_2C{=}CHCH_2CH_3$ — 1-Buteno

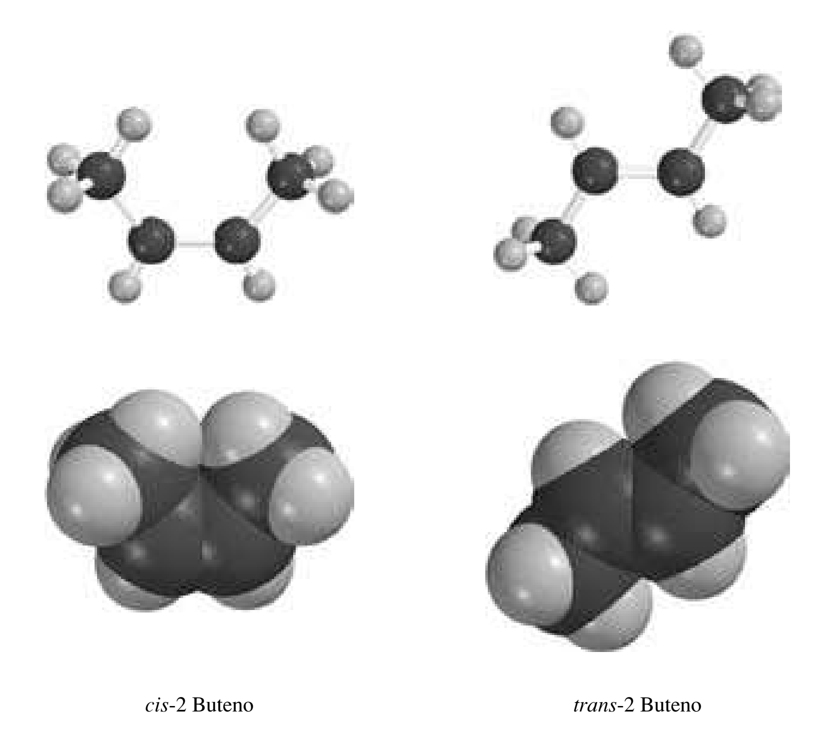
En general, los alquenos con enlaces dobles más sustituidos son más estables que los isómeros con enlaces dobles menos sustituidos.

PROBLEMA 5.8

Dé la estructura o haga un modelo molecular del alqueno C_6H_{12} más estable.

Al igual que los carbonos con hibridación sp^2 de los carbocationes y radicales libres, los carbonos con hibridación sp^2 de los enlaces dobles atraen electrones, y los alquenos son estabilizados por sustituyentes que liberan electrones a esos carbonos. Como se vio en la sección anterior, los grupos alquilo son mejores sustituyentes liberadores de electrones que los hidrógenos y, por consiguiente, son más capaces de estabilizar un alqueno.

Un efecto que resulta cuando dos o más átomos o grupos interaccionan de modo que alteran la distribución electrónica en un sistema se llama **efecto electrónico**. La mayor estabilidad de los alquenos más sustituidos es un ejemplo de un efecto electrónico.



cis-2 Buteno *trans*-2 Buteno

FIGURA 5.5 Modelos de esferas y barras, y modelos espaciales del *cis*- y *trans*-2-buteno. El modelo espacial muestra la gran tensión de van der Waals entre dos de los hidrógenos en el *cis*-2-buteno. La molécula se ajusta al expandir aquellos ángulos de enlace que aumentan la separación entre los átomos muy voluminosos. La combinación de la tensión angular y la tensión de van der Waals hace al *cis*-2-buteno menos estable que el *trans*-2-buteno.

Tensión de van der Waals. *Los alquenos son más estables cuando los sustituyentes voluminosos son trans entre sí que cuando son cis*. Como se vio en la figura 5.4, el *trans*-2-buteno tiene un calor de combustión menor y es más estable que el *cis*-2-buteno. La diferencia de energía entre los dos es 3 kJ/mol (0.7 kcal/mol). La fuente de esta diferencia de energía se ilustra en la figura 5.5 donde, en especial en los modelos espaciales, puede verse que los grupos metilo se aproximan mucho entre sí en el *cis*-2-buteno, pero el isómero trans está libre de tensión. Un efecto que resulta cuando dos o más átomos están lo bastante cerca en el espacio de modo que ocurre una repulsión entre ellos es un tipo de **efecto estérico**. La mayor estabilidad de los alquenos trans en comparación con sus contrapartes cis es un ejemplo de un efecto estérico.

Un efecto estérico similar se vio en la sección 3.11, donde la tensión de van der Waals entre grupos metilo en el mismo lado del anillo hacen que el *cis*-1,2-dimetilciclopropano sea menos estable que su estereoisómero trans.

PROBLEMA 5.9

Acomode los siguientes alquenos en orden de estabilidad decreciente: 1-penteno; (*E*)-2-penteno; (*Z*)-2-penteno; 2-metil-2-buteno.

La diferencia en estabilidad entre alquenos estereoisoméricos es aún más pronunciada con grupos alquilo más grandes en el enlace doble. Un ejemplo notable en particular compara *cis*- y *trans*-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno, en el que el calor de combustión del estereoisómero cis es 44 kJ/mol (10.5 kcal/mol) mayor que el del trans. El isómero cis está desestabilizado por la gran tensión de van der Waals entre los voluminosos grupos *ter*-butilo en el mismo lado del enlace doble.

Los nombres comunes de estos alquenos son *cis*- y *trans*-di*ter*-butiletileno. En casos como éste los nombres comunes son más convenientes que los de la IUPAC porque se asocian con más facilidad con la estructura molecular.

$$(CH_3)_3C\text{—}CH\text{=}CH\text{—}C(CH_3)_3$$

cis-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno (menos estable)

Diferencia de energía = 44 kJ/mol (10.5 kcal/mol)

trans-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno (más estable)

PROBLEMA 5.10

A pesar de numerosos intentos, el alqueno 3,4-di*ter*-butil-2,2,5,5-tetrametil-3-hexeno nunca se ha sintetizado. ¿Puede explicar por qué?

5.7 CICLOALQUENOS

Los enlaces dobles son acomodados por anillos de todos tamaños. El cicloalqueno más pequeño, el ciclopropeno, fue sintetizado por primera vez en 1922. Un anillo de ciclopropeno está presente en el ácido estercúlico, una sustancia derivada de uno de los componentes del aceite de las semillas de un árbol (*Sterculia foelida*) que crece en Filipinas e Indonesia.

El ácido estercúlico y sustancias relacionadas son el tema de un artículo en el ejemplar de julio de 1982 de *Journal of Chemical Education* (pp. 539-543).

H H H H — Ciclopropeno

$CH_3(CH_2)_7$ $(CH_2)_7CO_2H$ H H — Ácido estercúlico

Como se vio en la sección 3.5, el ciclopropano está desestabilizado por la tensión angular debido a que sus ángulos de enlace de 60° son mucho más pequeños que los ángulos normales de 109.5° asociados con los carbonos con hibridación sp^3. El ciclopropeno tiene aún más tensión debido a la distorsión de los ángulos de enlace en sus carbonos con enlace doble con respecto a su valor normal de hibridación sp^2 de 120°. El ciclobuteno tiene, por supuesto, menos tensión angular que el ciclopropeno, y la tensión angular en el ciclopenteno, ciclohexeno y cicloalquenos superiores es insignificante.

Hasta ahora se han representado los cicloalquenos por fórmulas estructurales en las que los enlaces dobles son de la configuración cis. Sin embargo, si el anillo es lo bastante grande, también es posible un estereoisómero trans. El cicloalqueno trans más pequeño que es lo bastante estable para ser aislado y almacenado en una forma normal es el *trans*-cicloocteno.

H H

(*E*)-Ciclooncteno
(*trans*-ciclooncteno)
Menos estable

Diferencia de energía =
39 kJ/mol (9.2 kcal/mol)

H H

(*Z*)-Ciclooncteno
(*cis*-ciclooncteno)
Más estable

El *trans*-ciclohepteno ha sido preparado y estudiado a temperatura baja (−90°C), pero es demasiado reactivo para ser aislado y almacenado a temperatura ambiente. También se ha presentado evidencia de la existencia efímera del *trans*-ciclohexeno con aún más tensión como un intermediario reactivo en ciertas reacciones.

PROBLEMA 5.11

Ponga un enlace doble en el esqueleto de carbonos mostrado de modo que represente

a) (*Z*)-1-Metilciclodeceno
b) (*E*)-1-Metilciclodeceno
c) (*Z*)-3-Metilciclodeceno
d) (*E*)-3-Metilciclodeceno
e) (*Z*)-5-Metilciclodeceno
f) (*E*)-5-Metilciclodeceno

CH_3

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) y *b*) Debido a que el grupo metilo debe estar en C-1, sólo hay dos lugares posibles para poner el enlace doble:

(*Z*)-1-Metilciclodeceno (*E*)-1-Metilciclodeceno

En el estereoisómero *Z* los dos sustituyentes de menor prioridad, el grupo metilo y el hidrógeno, están en el mismo lado del enlace doble. En el estereoisómero *E* estos sustituyentes están en lados opuestos del enlace doble. Los carbonos del anillo son los sustituyentes de mayor prioridad en los carbonos del enlace doble.

Debido a que los anillos más grandes tienen más carbonos con los que extender los extremos de un enlace doble, la tensión asociada con un cicloalqueno trans disminuye al aumentar el tamaño del anillo. La tensión desaparece al fin cuando se alcanza un anillo de 12 miembros, y el *cis*- y el *trans*-ciclododeceno son de estabilidad aproximadamente igual. Cuando los anillos tienen más de 12 miembros, los trans cicloalquenos son más estables que los cis. En estos casos, el anillo es lo bastante grande y flexible para ser similar en energía a un alqueno no cíclico. Al igual que en los alquenos cis no cíclicos, la tensión de van der Waals entre carbonos en el mismo lado del enlace doble desestabiliza a un cicloalqueno cis.

5.8 PREPARACIÓN DE ALQUENOS: REACCIONES DE ELIMINACIÓN

En el resto de este capítulo se describe cómo se preparan los alquenos por eliminación; es decir, reacciones del tipo:

$$X-\overset{|}{\underset{|}{C}}{}^{\alpha}-\overset{|}{\underset{|}{C}}{}^{\beta}-Y \longrightarrow \;\rangle C{=}C\langle\; + X-Y$$

La formación de alquenos requiere que X y Y sean sustituyentes en átomos de carbono adyacentes. Al ser X el átomo de referencia e identificar el carbono unido a él como el carbono α, se observa que el átomo Y es un sustituyente en el carbono β. En seguida, los carbonos más remotos del átomo de referencia se designan γ, δ, etc. En este capítulo sólo se expondrán las reacciones de eliminación β. [Las reacciones de eliminación beta (β) también se conocen como *eliminaciones 1,2*.]

El lector ya está familiarizado con un tipo de eliminación β, habiendo visto en la sección 5.1 que el etileno y el propeno se preparan a escala industrial por *deshidrogenación* de etano y propano a alta temperatura. Ambas reacciones implican la eliminación β de H_2.

$$\underset{\text{Etano}}{CH_3CH_3} \xrightarrow{750°C} \underset{\text{Etileno}}{H_2C{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2}$$

$$\underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2CH_3} \xrightarrow{750°C} \underset{\text{Propeno}}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2}$$

Muchas reacciones clasificadas como deshidrogenaciones ocurren dentro de las células de sistemas vivientes a 25°C. Sin embargo, el H_2 no es uno de los productos. En cambio, los hidrógenos se pierden en pasos separados de un proceso catalizado por enzimas. La enzima indicada en la reacción:

Aquí resulta instructiva una cita de un texto de bioquímica: "Ésta no es una reacción fácil en química orgánica. Sin embargo, es un tipo de reacción muy importante en la química metabólica y un paso integral en la oxidación de carbohidratos, grasas y varios aminoácidos." G.L. Zubay, *Biochemistry,* 4a. ed., William C. Brown Publishers, 1996, p. 333.

$$HOOCCH_2CH_2COOH \xrightarrow{\text{succinato deshidrogenasa}} HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH$$

Ácido succínico — Ácido fumárico

es de una clase especial, conocida como *flavoproteína.*

La deshidrogenación de alcanos no es una síntesis de *laboratorio* práctica para la gran mayoría de los alquenos. Los métodos principales por los que se preparan los alquenos en el laboratorio son otras dos eliminaciones β: la **deshidratación** de alcoholes y la **deshidrohalogenación** de halogenuros de alquilo. Una exposición de estos dos métodos constituye el resto de este capítulo.

5.9 DESHIDRATACIÓN DE ALCOHOLES

En la deshidratación de alcoholes, el H y el OH se pierden de carbonos adyacentes. Es necesario un catalizador ácido.

$$H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH \xrightarrow{H^+} {>}C{=}C{<} + H_2O$$

Alcohol — Alqueno — Agua

Antes de que la deshidrogenación del etano se convirtiera en el método dominante, el etileno se preparaba calentando alcohol etílico con ácido sulfúrico.

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow[160°C]{H_2SO_4} H_2C{=}CH_2 + H_2O$$

Alcohol etílico — Etileno — Agua

Otros alcoholes se comportan del mismo modo. Los alcoholes secundarios experimentan eliminación a temperaturas inferiores respecto a los alcoholes primarios.

$$\text{Ciclohexanol} \xrightarrow[140°C]{H_2SO_4} \text{Ciclohexeno} + H_2O$$

Ciclohexanol — Ciclohexeno (79-87%) — Agua

y los alcoholes terciarios se deshidratan a temperaturas inferiores respecto a los alcoholes secundarios.

$$(CH_3)_3C{-}OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} (H_3C)_2C{=}CH_2 + H_2O$$

2-Metil-2-propanol — 2-Metilpropeno (82%) — Agua

El HSO_4^- y el H_3PO_4 son muy similares en fuerza ácida. Ambos son mucho más débiles que el H_2SO_4, el cual es un ácido fuerte.

El ácido sulfúrico (H_2SO_4) y el ácido fosfórico (H_3PO_4) son los ácidos usados con más frecuencia en las deshidrataciones de los alcoholes. También se usa con frecuencia el hidrógeno sulfato de potasio ($KHSO_4$).

PROBLEMA 5.12

Identifique el alqueno obtenido por la deshidratación de cada uno de los siguientes alcoholes:

a) 3-Etil-3-pentanol

b) 1-Propanol

c) 2-Propanol

d) 2,3,3-Trimetil-2-butanol

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El hidrógeno y el hidroxilo se pierden de carbonos adyacentes en la deshidratación del 3-etil-3-pentanol.

$$CH_3\overset{\beta}{C}H_2-\overset{\alpha}{C}(\overset{\beta}{C}H_2CH_3)(OH)-\overset{\beta}{C}H_2CH_3 \xrightarrow{H^+} (CH_3CH_2)_2C{=}CHCH_3 + H_2O$$

3-Etil-3-pentanol — 3-Etil-2-penteno — Agua

El grupo hidroxilo se pierde del carbono que tiene tres sustituyentes etilo equivalentes. La eliminación β puede ocurrir en cualquiera de tres direcciones equivalentes para formar el mismo alqueno, 3-etil-2-penteno.

Algunos procesos bioquímicos implican la deshidratación de un alcohol como un paso clave. Un ejemplo es la conversión de un compuesto llamado ácido 3-deshidroquínico en ácido 3-deshidroshikímico.

$$\text{Ácido 3-deshidroquínico (HO, }CO_2H\text{, O, OH, OH)} \xrightarrow[\text{deshidratasa}]{\text{3-deshidroquinato}} \text{Ácido 3-deshidroshikímico (}CO_2H\text{, O, OH, OH)} + H_2O$$

Ácido 3-deshidroquínico — Ácido 3-deshidroshikímico — Agua

Esta reacción es catalizada por una enzima llamada *deshidratasa* y es un paso en el proceso mediante el cual las plantas convierten la glucosa en ciertos aminoácidos.

5.10 REGIOSELECTIVIDAD EN LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES: LA REGLA DE ZAITSEV

Excepto para el ejemplo bioquímico que se acaba de citar, las estructuras de todos los alcoholes en la sección 5.9 (incluyendo los del problema 5.12) fueron tales que cada una sólo podría formar un alqueno sencillo por eliminación β. ¿Qué sucede con la eliminación en alcoholes como el 2-metil-2-butanol, en el que la deshidratación puede ocurrir en dos direcciones diferentes para formar alquenos que son isómeros constitucionales? Aquí puede generarse un enlace doble entre C-1 y C-2 o entre C-2 y C-3. Ambos procesos ocurren pero no en la misma extensión. Bajo las condiciones de reacción usuales el 2-metil-2-buteno es el producto principal y el 2-metil-1-buteno el menor.

$$\overset{1}{H_3C}-\overset{2}{C}(OH)(\overset{1}{C}H_3)-\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}H_3 \xrightarrow[80°C]{H_2SO_4} H_2C{=}C(CH_2CH_3)(CH_3) + (H_3C)_2C{=}CHCH_3$$

2-Metil-2-butanol — 2-Metil-1-buteno (10%) — 2-Metil-2-buteno (90%)

La deshidratación de este alcohol es selectiva con respecto a su *dirección*. La eliminación ocurre en la dirección que conduce al enlace doble entre C-2 y C-3 más que entre C-2 y C-1.

El término *regioselectivo* fue acuñado por Alfred Hassner, en aquel entonces en la Universidad de Colorado, en un artículo publicado en *Journal of Organic Chemistry* en 1968.

Se dice que las reacciones que pueden proceder en más de una dirección, pero en las que se prefiere una, son **regioselectivas**.

Como un segundo ejemplo, considere la deshidratación regioselectiva del 2-metilciclohexanol para producir una mezcla de 1-metilciclohexeno (principal) y 3-metilciclohexeno (menor).

CH_3, OH; $\xrightarrow[\text{calor}]{H_3PO_4}$; CH_3 + CH_3

2-Metilciclohexanol — 1-Metilciclohexeno (84%) — 3-Metilciclohexeno (16%)

Aunque ruso, Zaitsev publicó la mayor parte de su obra en revistas científicas alemanas, donde su nombre fue transliterado como *Saytzeff*. La grafía usada aquí (*Zaitsev*) corresponde al estilo preferido en la actualidad.

En 1875, Alexander M. Zaitsev, de la Universidad de Kazan (Rusia), enunció una descripción general de la regioselectividad de las eliminaciones β. La **regla de Zaitsev** resume los resultados de numerosos experimentos en los que se produjeron mezclas de alquenos por eliminación β. En su forma original, la regla de Zaitsev establecía que *el alqueno formado en mayor cantidad es aquel que corresponde a la eliminación del hidrógeno del carbono β que tiene menos hidrógenos*.

$$R_2\overset{\beta}{C}H-\overset{OH}{\underset{\beta\,CH_3}{\overset{\alpha}{C}}}-\overset{\beta}{C}H_2R \xrightarrow{-H_2O} R_2C{=}C(CH_2R)(CH_3)$$

El hidrógeno se pierde del carbono β que tiene menos hidrógenos unidos

Alqueno presente en mayor cantidad en el producto

La regla de Zaitsev tal como se aplica a la deshidratación de los alcoholes catalizada por ácidos, ahora se expresa con más frecuencia en forma diferente: *las reacciones de eliminación β de los alcoholes producen el alqueno más sustituido como el producto principal*. Debido a que, como se expuso en la sección 5.6, el alqueno más sustituido también es por lo normal el más estable. La regla de Zaitsev se expresa a veces como una preferencia por la *formación predominante del alqueno más estable que podría surgir por eliminación β*.

PROBLEMA 5.13

Cada uno de los siguientes alcoholes ha sido sometido a deshidratación catalizada por ácido y produce una mezcla de dos alquenos isoméricos. Identifique los dos alquenos en cada caso, y prediga cuál es el producto principal con base en la regla de Zaitsev.

a) $(CH_3)_2C(OH)CH(CH_3)_2$

b) H_3C OH (1-metilciclohexanol)

c) OH, H (decalol)

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La deshidratación del 2,3-dimetil-2-butanol puede conducir ya sea a 2,3-dimetil-1-buteno por eliminación de un hidrógeno de C-1 o a 2,3-dimetil-2-buteno por eliminación de un hidrógeno de C-3.

$$\overset{1}{H_3C}-\overset{2}{C}(CH_3)(OH)-\overset{3}{C}H(CH_3)_2 \xrightarrow{-H_2O} H_2C{=}C(CH_3)CH(CH_3)_2 + (H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$$

2,3-Dimetil-2-butanol — 2,3-Dimetil-1-buteno (producto menor) — 2,3-Dimetil-2-buteno (producto principal)

El producto principal es 2,3-dimetil-2-buteno. Tiene un enlace doble tetrasustituido y es más estable que el 2,3-dimetil-1-buteno, el cual tiene un enlace doble disustituido. El alqueno principal surge por pérdida de un hidrógeno del carbono β que tiene menos hidrógenos unidos (C-3), en lugar del carbono β que tiene el mayor número de hidrógenos (C-1).

5.11 ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES

Además de ser regioselectivas, las deshidrataciones de los alcoholes son estereoselectivas. Una reacción **estereoselectiva** es aquella en que una sola materia prima puede producir dos o más productos estereoisoméricos, pero produce uno de ellos en mayor cantidad que cualquier otro. La deshidratación de los alcoholes tiende a producir el estereoisómero más estable de un alqueno. La deshidratación del 3-pentanol, por ejemplo, produce una mezcla de *trans*-2-penteno y *cis*-2-penteno en los que predomina el estereoisómero trans, más estable.

$$CH_3CH_2CHCH_2CH_3\ (\text{OH en C-3}) \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} (H_3C)(H)C{=}C(CH_2CH_3)(H) + (H_3C)(H)C{=}C(H)(CH_2CH_3)$$

3-Pentanol

cis-2-Penteno (25%)
(producto menor)

trans-2-Penteno (75%)
(producto principal)

PROBLEMA 5.14

Tres alquenos se forman en la deshidratación catalizada por ácido del 2-pentanol. ¿Cuáles son?

La deshidrogenación biológica del ácido succínico descrita en la sección 5.8 es 100% estereoselectiva. Sólo se forma ácido fumárico, el cual tiene un enlace doble trans. Los niveles elevados de estereoselectividad son característicos de las reacciones catalizadas por enzimas.

5.12 MECANISMOS E1 Y E2 DE LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES

La deshidratación de los alcoholes se parece a la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno (sección 4.7) en dos aspectos importantes.

1. Ambas reacciones son promovidas por ácidos.
2. La reactividad relativa de los alcoholes aumenta en el orden primario $<$ secundario $<$ terciario.

Estas características comunes sugieren que los carbocationes son intermediarios clave en la deshidratación de los alcoholes, del mismo modo en que lo son en la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno. El mecanismo 5.1 describe un proceso de tres pasos para la deshidratación catalizada por ácido del alcohol *ter*-butílico. Los pasos 1 y 2 describen la generación del catión *ter*-butilo por un proceso similar al que condujo a su formación como un intermediario en la reacción de alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno.

Como la reacción del alcohol *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno, el paso 2, en el que el ion *ter*-butiloxonio se disocia en $(CH_3)_3C^+$ y agua, es determinante de la velocidad. Debido a que el paso determinante de la velocidad es unimolecular, se hace referencia al proceso de deshidratación total como una *eliminación unimolecular* y se le asigna el símbolo **E1**.

El paso 3 es nuevo. Es una reacción ácido-base en la cual el carbocatión actúa como un ácido de Brønsted, transfiriendo un protón a una base de Brønsted (agua). Ésta es la propiedad de los carbocationes que es de mayor significación para las reacciones de eliminación. Los carbocationes son ácidos fuertes; son los ácidos conjugados de los alquenos y pierden con facilidad un protón para formar alquenos. Aun bases débiles como el agua son suficientemente básicas para sustraer un protón de un carbocatión.

El paso 3 en el mecanismo 5.1 muestra al agua como la base que sustrae un protón del carbocatión. Otras bases de Brønsted presentes en la mezcla de reacción que pueden funcionar en la misma forma incluyen al alcohol *ter*-butílico y al ion hidrógeno sulfato.

MECANISMO 5.1 El mecanismo E1 para la deshidratación catalizada por ácido del alcohol *ter*-butílico

La reacción total:

$$(CH_3)_3COH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} (CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2O$$

Alcohol *ter*-butílico — 2-Metilpropeno — Agua

Paso 1: Protonación del alcohol *ter*-butílico.

$$(CH_3)_3C-\ddot{O}H: + H-\overset{+}{O}H_2 \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} (CH_3)_3C-\overset{+}{O}H_2 + :OH_2$$

Alcohol *ter*-butílico — Ion hidronio — Ion *ter*-butiloxonio — Agua

Paso 2: Disociación del ion *ter*-butiloxonio.

$$(CH_3)_3C-\overset{+}{O}H_2 \overset{\text{lento}}{\rightleftharpoons} (CH_3)_3C^+ + :OH_2$$

Ion *ter*-butiloxonio — Catión *ter*-butilo — Agua

Paso 3: Desprotonación del catión *ter*-butilo.

$$(H_3C)_2\overset{+}{C}-CH_2-H + :OH_2 \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} (H_3C)_2C{=}CH_2 + H-\overset{+}{O}H_2$$

Catión *ter*-butilo — Agua — 2-Metilpropeno — Ion hidronio

PROBLEMA 5.15

Escriba una fórmula estructural para el carbocatión intermediario formado en la deshidratación de cada uno de los alcoholes en el problema 5.13 (sección 5.10). Usando flechas curvas, muestre cómo cada carbocatión es desprotonado por el agua para formar una mezcla de alquenos.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El carbono que lleva al grupo hidroxilo en el alcohol inicial es el que queda con carga positiva en el carbocatión.

$$(CH_3)_2C(OH)CH(CH_3)_2 \xrightarrow[-H_2O]{H^+} (CH_3)_2\overset{+}{C}CH(CH_3)_2$$

El agua puede eliminar un protón, ya sea de C-1 o C-3 de este carbocatión. La pérdida de un protón de C-1 produce el producto menor 2,3-dimetil-1-buteno. (Este alqueno tiene un enlace doble disustituido.)

$$H_2\ddot{O}: \; H-\overset{1}{C}H_2-\overset{2}{\overset{+}{C}}(CH_3)-\overset{3}{C}H(CH_3)_2 \longrightarrow H_2\overset{+}{\ddot{O}}-H + H_2C{=}C(CH_3)CH(CH_3)_2$$

2,3-Dimetil-1-buteno

La pérdida de un protón de C-3 produce el producto principal 2,3-dimetil-2-buteno. (Este alqueno tiene un enlace doble tetrasustituido.)

$$(H_3C)_2\overset{+}{C}{-}C(CH_3)_2{-}H + :\ddot{O}H_2 \longrightarrow (H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2 + H{-}\overset{+}{\ddot{O}}H_2$$

2,3-Dimetil-2-buteno

Como ya se dijo antes (sección 4.10), los carbocationes primarios tienen una energía demasiado alta para ser intermediarios en la mayoría de las reacciones químicas. Si los alcoholes primarios no forman carbocationes primarios, entonces ¿cómo experimentan eliminación? Una modificación del mecanismo general para la deshidratación de los alcoholes ofrece una explicación razonable. Para los alcoholes primarios se cree que se pierde un protón del ion alquiloxonio en el mismo paso en que tiene lugar la ruptura del enlace carbono-oxígeno. Por ejemplo, el paso determinante de la velocidad en la deshidratación catalizada por ácido sulfúrico del etanol puede representarse como:

$$H_2\ddot{O}: + H{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{\text{lento}} H_2\overset{+}{\ddot{O}}{-}H + H_2C{=}CH_2 + :\ddot{O}H_2$$

Agua, Ion etiloxonio, Ion hidronio, Etileno, Agua

Debido a que el paso determinante de la velocidad implica dos moléculas, el ion alquiloxonio y el agua, la reacción total se clasifica como una *eliminación bimolecular* y se le asigna el símbolo **E2**.

Al igual que los alcoholes terciarios, los alcoholes secundarios por lo general experimentan deshidratación por medio de carbocationes intermediarios.

En el capítulo 4 se aprendió que los carbocationes podrían ser capturados por aniones halogenuro para formar halogenuros de alquilo. En el presente capítulo se ha introducido un segundo tipo de reacción de los carbocationes: un carbocatión puede perder un protón para formar un alqueno. En la siguiente sección se describirá un tercer aspecto del comportamiento de los carbocationes, el *rearreglo* de un carbocatión en otro.

5.13 REARREGLOS EN LA DESHIDRATACIÓN DE LOS ALCOHOLES

Algunos alcoholes experimentan deshidratación para producir alquenos que tienen esqueletos de carbono diferentes de los alcoholes iniciales. No sólo ha tenido lugar la eliminación, sino que el arreglo de los átomos en el alqueno es diferente del que tiene el alcohol. Se dice que ha ocurrido un **rearreglo**. Un ejemplo de la deshidratación de un alcohol que es acompañada por un rearreglo es el caso del 3,3-dimetil-2-butanol. Éste es uno de muchos experimentos realizados por F. C. Whitmore y sus estudiantes en la Universidad Estatal de Pennsylvania en la década de 1930 como parte de un estudio general de reacciones con rearreglos.

$$(CH_3)_3C{-}CH(OH){-}CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{H_3PO_4} (CH_3)_3C{-}CH{=}CH_2 + (H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2 + H_2C{=}C(CH_3){-}CH(CH_3){-}CH_3$$

3,3-Dimetil-2-butanol; 3,3-Dimetil-1-buteno (3%); 2,3-Dimetil-2-buteno (64%); 2,3-Dimetil-1-buteno (33%)

MECANISMO 5.2 Rearreglo del carbocatión en la deshidratación del 3,3-dimetil-2-butanol

$(CH_3)_3CCH(OH)CH_3$ $\xrightarrow[\text{lento}]{H_3O^+}$ $H_3C-C(CH_3)_2-\overset{+}{C}HCH_3$ $\xrightarrow{\text{desplazamiento de metilo}}$ $H_3C-\overset{+}{C}(CH_3)-CH(CH_3)CH_3$

3,3-Dimetil-2-butanol

Catión 1,2,2-trimetilpropilo (un carbocatión secundario) — pérdida de protón → $H_3C-C(CH_3)_2-CH{=}CH_2$ 3,3-Dimetil-1-buteno (3%)

Catión 1,1,2-trimetilpropilo (un carbocatión terciario) — pérdida de protón → $(H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$ 2,3-Dimetil-2-buteno (64%) + $H_2C{=}C(CH_3)CH(CH_3)_2$ 2,3-Dimetil-1-buteno (33%)

Se obtuvo una mezcla de tres alquenos con un rendimiento de 80%, que tiene la composición mostrada. El alqueno que tiene el mismo esqueleto de carbonos que el alcohol inicial, 3,3-dimetil-1-buteno, constituyó sólo 3% de la mezcla de alquenos. Los dos alquenos presentes en mayor cantidad, 2,3-dimetil-2-buteno y 2,3-dimetil-1-buteno, tienen esqueleto de carbonos diferente del que tiene el alcohol inicial.

Whitmore propuso que el rearreglo del esqueleto de carbonos ocurrió en un paso separado después de la formación del carbocatión. Una vez que el alcohol es convertido en el carbocatión correspondiente, ese carbocatión puede perder un protón para formar un alqueno que tenga el mismo esqueleto de carbonos o rearreglarse en un carbocatión diferente, como se muestra en el mecanismo 5.2. Los alquenos de transposición surgen por pérdida de un protón del carbocatión rearreglado.

¿Por qué se rearreglan los carbocationes? La respuesta es sencilla una vez que se recuerda que los carbocationes terciarios son más estables que los carbocationes secundarios (sección 4.10). Por tanto, el rearreglo de un carbocatión secundario a terciario es energéticamente favorable. Como se muestra en el mecanismo 5.2, el carbocatión que se forma primero en la deshidratación de 3,3-dimetil-2-butanol es secundario; el carbocatión rearreglado es terciario. El rearreglo ocurre, y casi todos los productos alquenos provienen del carbocatión terciario.

¿Cómo se rearreglan los carbocationes? Para entender esto es necesario examinar el cambio estructural que tiene lugar en el estado de transición. Remitiéndose al carbocatión inicial (secundario) intermediario en el mecanismo 5.2, el rearreglo ocurre cuando un grupo metilo se desplaza desde C-2 del carbocatión al carbono con carga positiva. El grupo metilo migra con el par de electrones que forman su enlace σ original en C-2. En la notación de flechas curvas para esta migración del metilo, la flecha muestra el movimiento de ambos, el grupo metilo y los electrones del enlace σ.

$\underset{3}{H_3C}-\underset{2}{C}(CH_3)_2-\overset{+}{\underset{1}{C}}HCH_3 \longrightarrow H_3C-\overset{\delta+}{C}(CH_3)\cdots CH_3\cdots\overset{\delta+}{C}HCH_3 \longrightarrow H_3C-\overset{+}{C}(CH_3)-CH(CH_3)CH_3$

Catión 1,2,2-trimetilpropilo (secundario, menos estable)

Estado de transición para la migración del metilo (las líneas punteadas indican enlaces parciales)

Catión 1,1,2-trimetilpropilo (terciario, más estable)

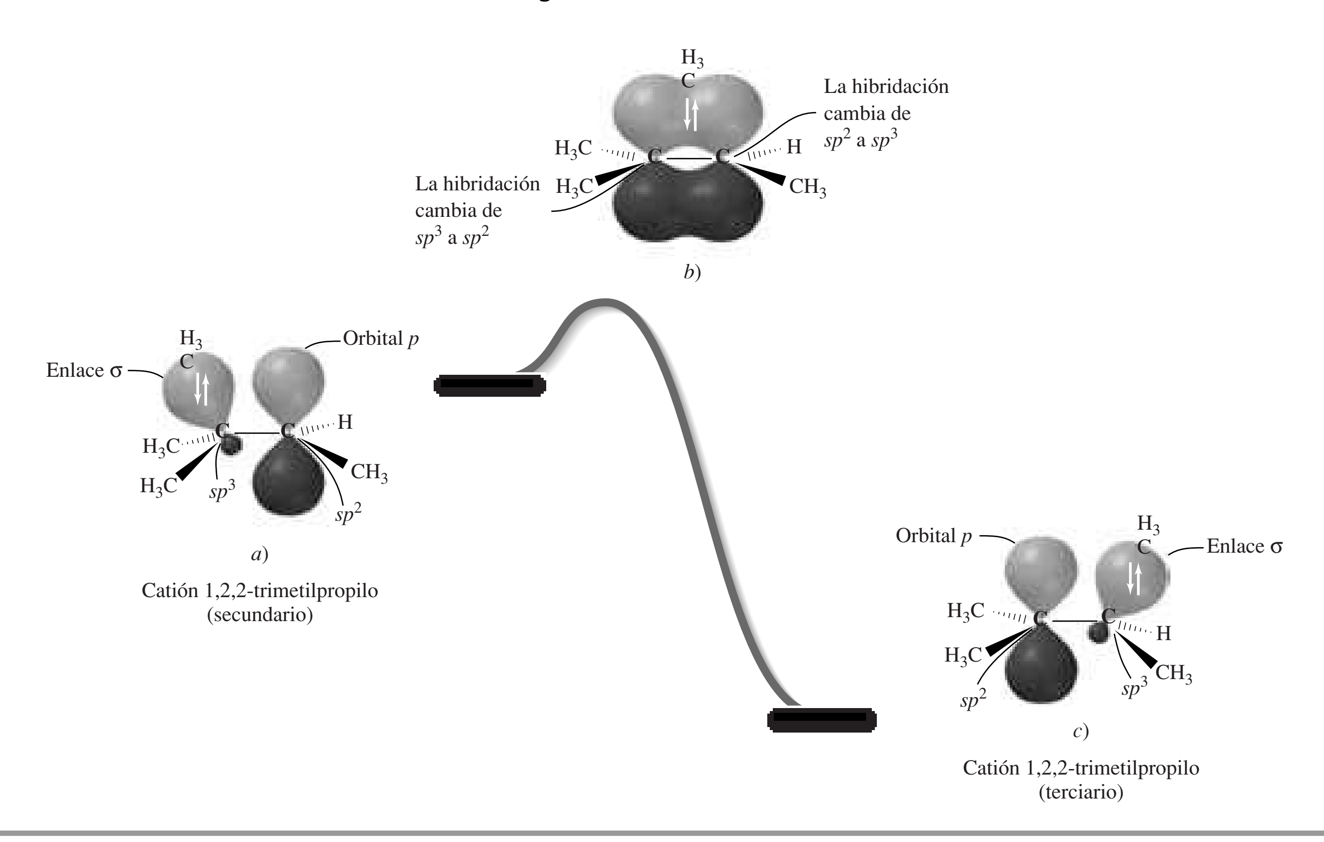


FIGURA 5.6 Migración del metilo en el catión 1,2,2-trimetilpropilo. La estructura *a*) es el carbocatión secundario inicial, la estructura *b*) es el estado de transición para la migración del metilo y la estructura *c*) es el carbocatión terciario final.

En el estado de transición para el rearreglo, el grupo metilo queda unido en forma parcial tanto con su punto de origen como con el carbono que será su destino.

Este rearreglo se muestra en términos de orbitales en la figura 5.6. Los orbitales relevantes del carbocatión secundario se muestran en la estructura *a*), los del estado de transición para el rearreglo en *b*) y los del carbocatión terciario en *c*). La deslocalización de los *electrones* del enlace σ C—CH_3 en el orbital *p* vacío del carbono con carga positiva, por hiperconjugación, está presente tanto en *a*) como en *c*), no requiere energía de activación y estabiliza los dos carbocationes. Sin embargo, la migración de los *átomos* del grupo metilo ocurre sólo cuando es absorbida suficiente energía por *a*) para lograr el estado de transición *b*). La energía de activación es pequeña, y los rearreglos del carbocatión por lo general son bastante rápidos.

Una vez que se forma el carbocatión, cualquier cosa que suceda después ocurre con rapidez.

PROBLEMA 5.16

La mezcla de alqueno obtenida por deshidratación de 2,2-dimetilciclohexanol contiene cantidades considerables de 1,2-dimetilciclohexeno. Proponga un mecanismo que explique la formación de este producto.

Los grupos alquilo distintos del metilo también pueden migrar a un carbono con carga positiva.

Muchos rearreglos de carbocationes implican la migración de un hidrógeno. Éstos se llaman **desplazamientos de hidruro**. Se aplican los mismos requerimientos a los desplazamientos de hidruro que a las migraciones de grupos alquilo; proceden en la dirección que conduce a un carbocatión más estable; el origen y destino del hidrógeno que migra son los carbonos adyacentes, uno de los cuales debe tener carga positiva; el hidrógeno migra con un par de electrones.

MECANISMO 5.3 Desplazamiento de hidruro en la deshidratación del 1-butanol

$$\overset{3}{C}H_3\overset{2}{C}H_2\overset{1}{C}H_2CH_2OH$$

1-Butanol

$\uparrow\downarrow$ H_3O^+, lento

$$CH_3CH_2\underset{|}{C}H-CH_2-\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow[-H_2O,\ \text{lento}]{\text{desplazamiento de hidruro concertado con la disociación}} CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3 \xrightarrow[\text{rápido}]{\text{pérdida de protón}} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

1-Buteno (12%)

cis- y *trans*-2-Buteno (32% *cis*; 56% *trans*)

$$A-\overset{H}{\underset{B}{C}}-\overset{+}{\underset{Y}{C}}-X \longrightarrow A-\overset{+}{\underset{B}{C}}-\overset{H}{\underset{Y}{C}}-X$$ Desplazamiento de hidruro

Los desplazamientos de hidruro ocurren con frecuencia durante la deshidratación de alcoholes primarios. Por tanto, aunque se esperaría que el 1-buteno fuera el único alqueno formado por deshidratación del 1-butanol, de hecho sólo es un producto menor. El producto principal es una mezcla de *cis*- y *trans*-2-buteno.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[140\text{-}170°C]{H_2SO_4} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

1-Buteno (12%) — Mezcla de *cis*-2-buteno (32%) y *trans*-2-buteno (56%)

Un proceso para la formación de estos tres alquenos se muestra en el mecanismo 5.3. La disociación del ion alquiloxonio primario es acompañada por un desplazamiento de hidruro de C-2 a C-1. Esto evita la formación de un carbocatión primario, lo que lleva en cambio a un carbocatión secundario en el que la carga positiva está en C-2. La desprotonación de este carbocatión produce los productos observados. (También puede obtenerse algo de 1-buteno en forma directa del ion alquiloxonio primario.)

Con esto termina la exposición de la segunda transformación del grupo funcional que implica *alcoholes:* la primera fue la conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo (capítulo 4) y la segunda la conversión de alcoholes en alquenos. En las secciones restantes del capítulo se describe la conversión de los *halogenuros de alquilo* en alquenos por deshidrohalogenación.

5.14 DESHIDROHALOGENACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

La **deshidrohalogenación** es la pérdida de un hidrógeno y un halógeno de un halogenuro de alquilo. Es uno de los métodos más útiles para preparar alquenos por eliminación β.

$$H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-X \longrightarrow \;\rangle C{=}C\langle\; + \; HX$$

Halogenuro de alquilo — Alqueno — Halogenuro de hidrógeno

Cuando se aplica a la preparación de alquenos, la reacción se realiza en presencia de una base fuerte, como etóxido de sodio ($NaOCH_2CH_3$) en alcohol etílico como disolvente.

El etóxido de sodio se prepara por la reacción de sodio metálico con etanol.

$$H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}X + NaOCH_2CH_3 \longrightarrow \;\rangle C{=}C\langle\; + CH_3CH_2OH + NaX$$

Halogenuro de alquilo — Etóxido de sodio — Alqueno — Alcohol etílico — Halogenuro de sodio

$$\text{Cloruro de ciclohexilo} \xrightarrow[CH_3CH_2OH,\ 55°C]{NaOCH_2CH_3} \text{Ciclohexeno (100\%)}$$

Cloruro de ciclohexilo — Ciclohexeno (100%)

Del mismo modo, el metóxido de sodio ($NaOCH_3$) es una base apropiada y se usa con alcohol metílico. El hidróxido de potasio en alcohol etílico es otra combinación base-disolvente empleada con frecuencia en la deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo. El *ter*-butóxido de potasio [$KOC(CH_3)_3$] es la base preferida cuando el halogenuro de alquilo es primario; se usa en alcohol *ter*-butílico o sulfóxido de dimetilo como disolvente.

El sulfóxido de dimetilo tiene la estructura $(CH_3)_2\overset{+}{S}{-}\ddot{O}{:}^-$ y por lo común se conoce como DMSO. Es un disolvente relativamente barato, obtenido como producto secundario en la manufactura del papel.

$$CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2Cl \xrightarrow[DMSO,\ 25°C]{KOC(CH_3)_3} CH_3(CH_2)_{15}CH{=}CH_2$$

1-Clorooctadecano — 1-Octadeceno (86%)

La regioselectividad de la deshidrohalogenación de los halogenuros de alquilo sigue la regla de Zaitsev; la eliminación β predomina en la dirección que conduce al alqueno más sustituido.

$$CH_3\overset{Br}{\underset{CH_3}{C}}CH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH,\ 70°C]{KOCH_2CH_3} H_2C{=}C(CH_2CH_3)(CH_3) + (H_3C)_2C{=}CHCH_3$$

2-Bromo-2-metilbutano — 2-Metil-1-buteno (29%) — 2-Metil-2-buteno (71%)

PROBLEMA 5.17

Escriba las estructuras de todos los alquenos que pueden formarse por deshidrohalogenación de cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo. Aplique la regla de Zaitsev para predecir el alqueno formado en la mayor cantidad en cada caso.

a) 2-Bromo-2,3-dimetilbutano

b) Cloruro de *ter*-butilo

c) 3-Bromo-3-etilpentano

d) 2-Bromo-3-metilbutano

e) 1-Bromo-3-metilbutano

f) 1-Yodo-1-metilciclohexano

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Primero se analiza la estructura del 2-bromo-2,3-dimetilbutano con respecto al número de posibles rutas de eliminación β.

$$\overset{1}{H_3C}{-}\overset{CH_3}{\underset{Br}{\overset{2}{C}}}{-}\overset{3}{\underset{CH_3}{C}}H\overset{4}{C}H_3$$

El bromo debe perderse de C-2; el hidrógeno puede perderse de C-1 o de C-3

Los dos alquenos posibles son

$H_2C{=}C(CH_3)CH(CH_3)_2$ y $(H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2$

2,3-Dimetil-1-buteno (producto menor)

2,3-Dimetil-2-buteno (producto principal)

El producto principal, predicho con base en la regla de Zaitsev, es 2,3-dimetil-2-buteno. Tiene un enlace doble tetrasustituido. El alqueno que se obtiene en menor cantidad tiene un enlace doble disustituido.

Además de ser regioselectiva, la deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo es estereoselectiva y favorece la formación del estereoisómero más estable. Por lo general, como en el caso del 5-bromononano, el alqueno trans (o *E*) se forma en cantidades mayores que su estereoisómero cis (o *Z*).

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(Br)CH_2CH_2CH_2CH_3$

5-Bromononano

$\xrightarrow{KOCH_2CH_3,\ CH_3CH_2OH}$

$CH_3CH_2CH_2(H)C{=}C(H)CH_2CH_2CH_2CH_3$ + $CH_3CH_2CH_2(H)C{=}C(H)CH_2CH_2CH_2CH_3$

cis-4-Noneno (23%)

trans-4-Noneno (77%)

PROBLEMA 5.18

Escriba fórmulas estructurales para todos los alquenos que pueden formarse en la reacción de 2-bromobutano con etóxido de potasio.

La deshidrohalogenación de halogenuros de cicloalquilo conduce exclusivamente a cicloalquenos cis cuando el anillo tiene menos de diez carbonos. Conforme el anillo se hace más grande, puede acomodar ya sea un enlace doble cis o uno trans, y los halogenuros de cicloalquilo de anillos grande forman mezclas de cicloalquenos cis y trans.

Bromociclodecano $\xrightarrow[CH_3CH_2OH]{KOCH_2CH_3}$ *cis*-Ciclodeceno + *trans*-Ciclodeceno

Bromociclodecano

cis-Ciclodeceno [(*Z*)-ciclodeceno] (85%)

trans-Ciclodeceno [(*E*)-ciclodeceno] (15%)

5.15 EL MECANISMO E2 DE LA DESHIDROHALOGENACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

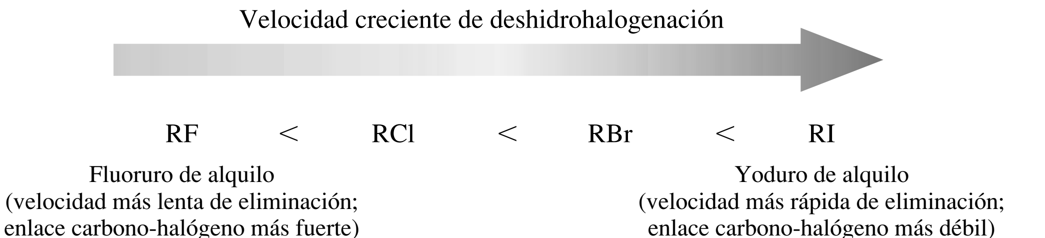
En la década de 1920, sir Christopher Ingold propuso un mecanismo para la deshidrohalogenación que aún es aceptado como la mejor descripción de cómo ocurren estas reacciones. Parte de la información en que basó Ingold su mecanismo incluye estos factores:

1. *La reacción exhibe cinética de segundo orden; es de primer orden con respecto al halogenuro de alquilo y de primer orden con respecto a la base.*

$$\text{Velocidad} = k[\text{halogenuro de alquilo}][\text{base}]$$

Duplicar la concentración del halogenuro de alquilo o de la base duplica la velocidad de la reacción. Duplicar la concentración de ambos reactivos aumenta la velocidad por un factor de 4.

2. *La velocidad de la eliminación depende del halógeno, la reactividad de los halogenuros de alquilo aumenta con la disminución de la fuerza del enlace carbono-halógeno.*



El bromuro de ciclohexilo, por ejemplo, es convertido en ciclohexeno por etóxido de sodio en etanol más de 60 veces más rápido que el cloruro de ciclohexilo. El yoduro es el mejor **grupo saliente** en una reacción de deshidrohalogenación, el fluoruro es el peor. El fluoruro es un grupo saliente tan malo que los fluoruros de alquilo rara vez se usan como materia prima en la preparación de alquenos.

¿Cuáles son las implicaciones de la cinética de segundo orden? Ingold razonó que la cinética de segundo orden sugiere un paso bimolecular determinante de velocidad que implica tanto una molécula del halogenuro de alquilo como una molécula de base. Concluyó que la eliminación del protón del carbono β por la base ocurre durante el paso determinante de la velocidad en lugar de que ocurra en un paso separado después del paso determinante de la velocidad.

¿Cuáles son las implicaciones de los efectos de los diversos grupos salientes halogenuro? Debido a que el halógeno con el enlace más débil al carbono reacciona más rápido, Ingold concluyó que el enlace carbono-halógeno se rompe en el paso determinante de velocidad. Cuanto más débil sea el enlace carbono-halógeno, más fácil se rompe.

Con base en estas observaciones, Ingold propuso un mecanismo bimolecular E2 de un solo paso para la deshidrohalogenación.

$\bar{B}$: H—C—C—X ⟶ $^{\delta-}$B---H---C⩶C---X$^{\delta-}$ ⟶ B—H + C═C + :X^-

Estado de transición para eliminación bimolecular

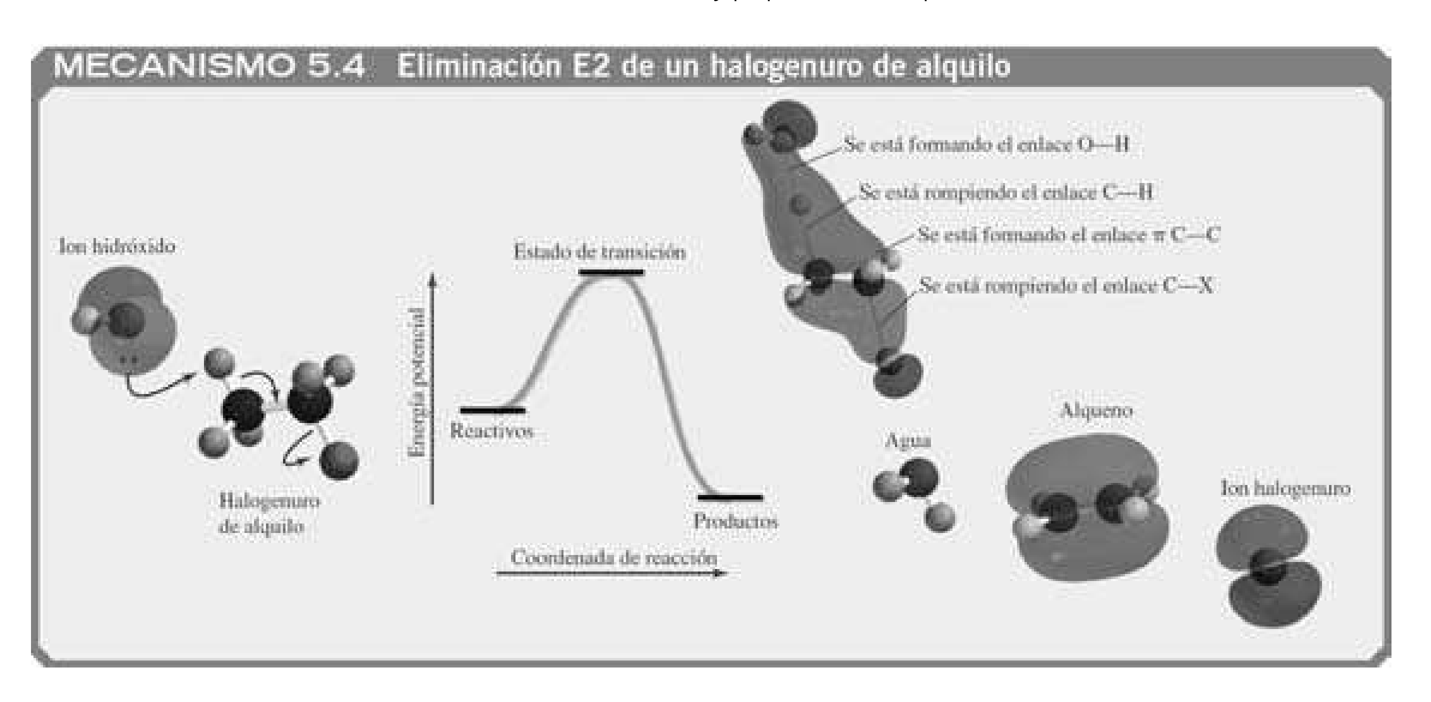
En el mecanismo E2 los cuatro elementos clave

1. Formación del enlace B—H
2. Ruptura del enlace C—H
3. Formación de enlace π C═C
4. Ruptura del enlace C—X

todos tienen lugar en el mismo estado de transición, en un proceso concertado. Los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-halógeno están en el proceso de romperse, la base se está uniendo con el hidrógeno, un enlace π se está formando y la hibridación del carbono está cambiando de sp^3 a sp^2. En el mecanismo 5.4 se muestra un diagrama de energía para el mecanismo E2.

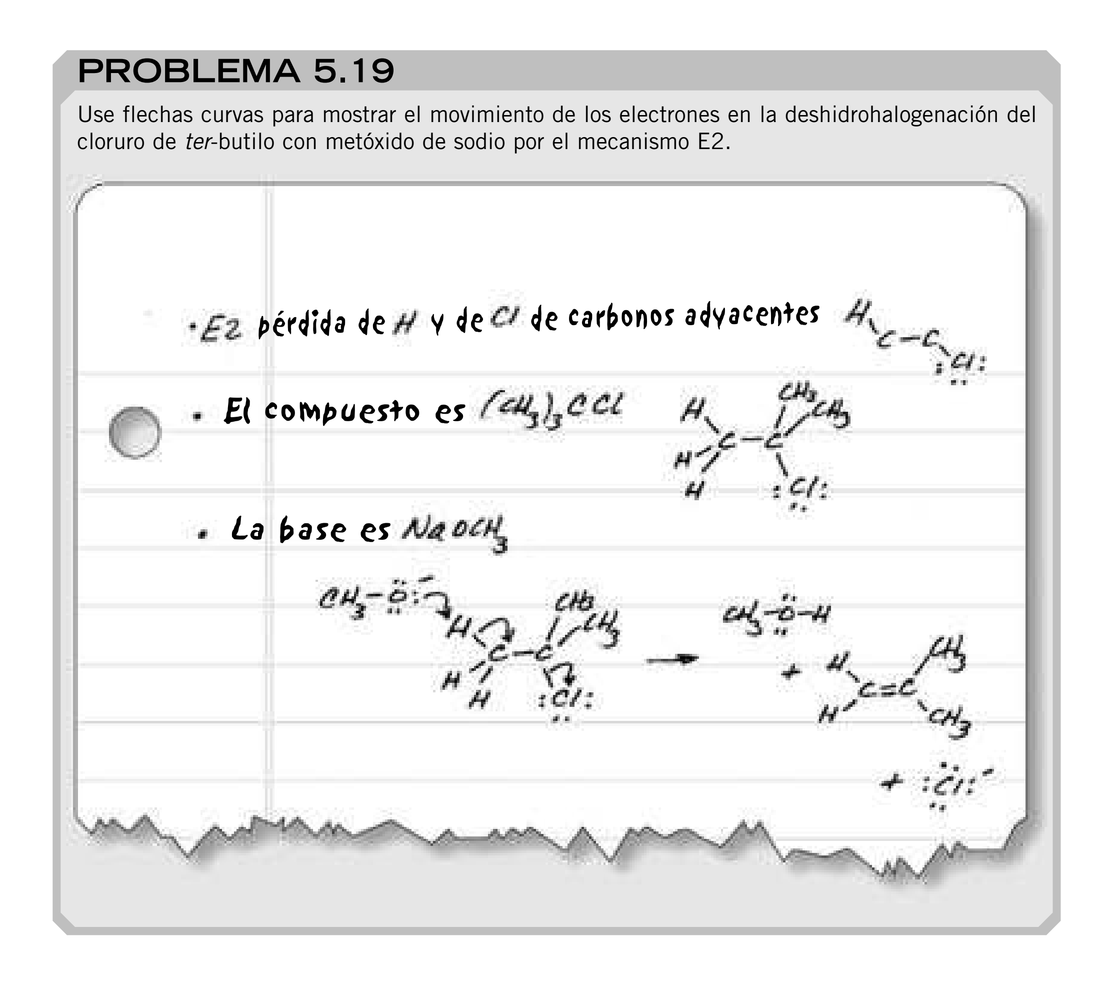
El mecanismo E2 se sigue siempre que un halogenuro de alquilo, sea primario, secundario o terciario, experimenta eliminación en presencia de una base fuerte.

MECANISMO 5.4 Eliminación E2 de un halogenuro de alquilo



PROBLEMA 5.19

Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones en la deshidrohalogenación del cloruro de *ter*-butilo con metóxido de sodio por el mecanismo E2.



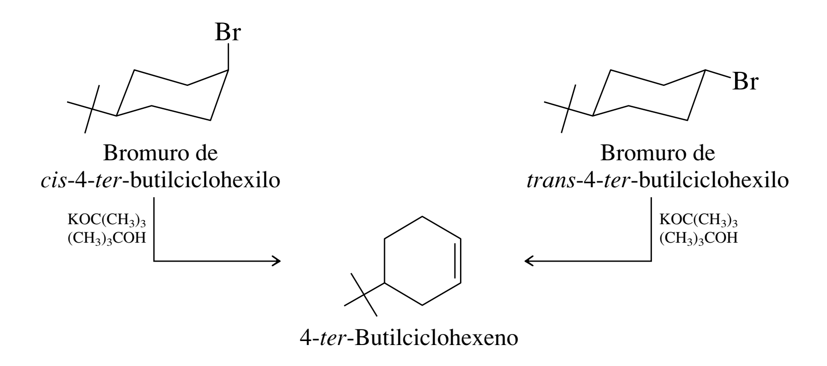
La regioselectividad de la eliminación se explica en el mecanismo E2 al señalar que se desarrolla un enlace doble parcial en el estado de transición. Debido a que los grupos alquilo estabilizan enlaces dobles, también estabilizan un enlace π parcialmente formado en el estado de transición. Por consiguiente, el alqueno más estable requiere una energía de activación me-

nor para su formación y predomina en la mezcla del producto debido a que se forma más rápido que uno menos estable.

Ingold fue un pionero en la aplicación de mediciones cuantitativas de las velocidades de reacción para la comprensión de mecanismos de reacción orgánicos. Muchas de las reacciones que se describen en este texto fueron estudiadas por él y sus estudiantes durante el periodo de 1920 a 1950. Los hechos dados a conocer por los experimentos de Ingold se han verificado muchas veces. Sus interpretaciones, aunque considerablemente refinadas durante las décadas que siguieron a sus informes originales, aún sirven como punto de partida para comprender la forma en que tienen lugar procesos fundamentales de la química orgánica. La eliminación β de los halogenuros de alquilo por el mecanismo E2 es uno de esos procesos fundamentales.

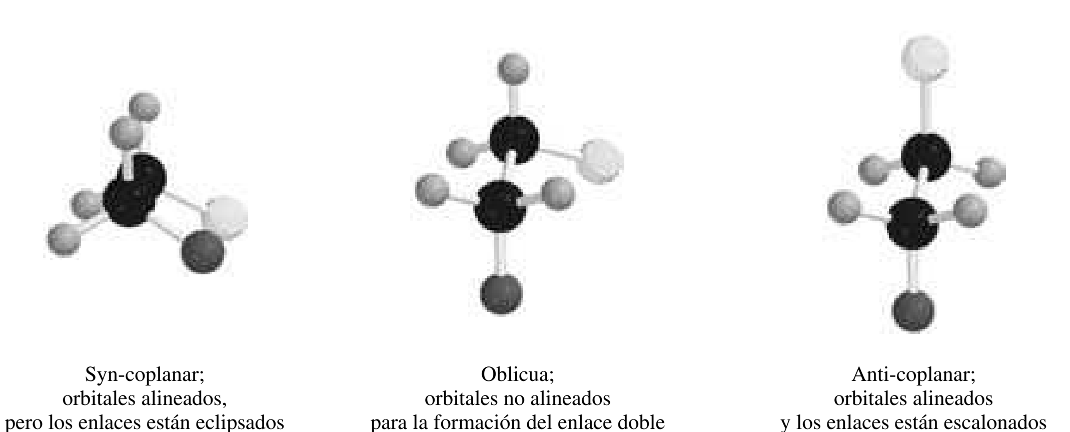
5.16 ELIMINACIÓN ANTI EN REACCIONES E2: EFECTOS ESTEREOELECTRÓNICOS

Un mayor conocimiento sobre el mecanismo E2 proviene de estudios estereoquímicos. Uno de dichos experimentos compara las velocidades de eliminación de los isómeros cis y trans del bromuro de 4-*ter*-butilciclohexilo.



Aunque ambos estereoisómeros producen 4-*ter*-butilciclohexeno como el único alqueno, lo hacen a velocidades bastante diferentes. El isómero cis reacciona más de 500 veces más rápido que el trans.

La diferencia en la velocidad de reacción resulta de diferentes grados de formación del enlace π en el estado de transición E2. En vista de que el traslape π de los orbitales *p* requiere que sus ejes sean paralelos, la formación del enlace π se logra mejor cuando los cuatro átomos de la unidad H—C—C—X se encuentran en el mismo plano en el estado de transición. Las dos conformaciones que permiten esto se denominan *syn-coplanar* y *anti-coplanar.*



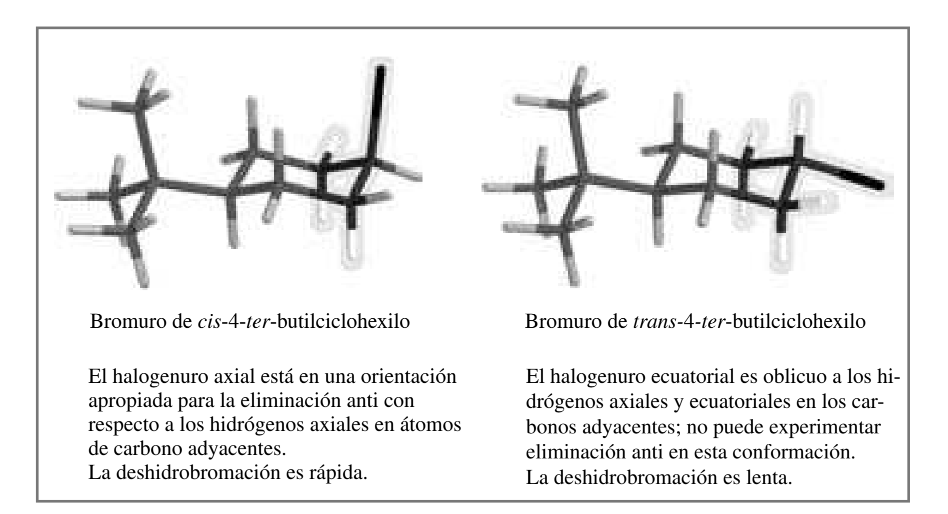
Syn-coplanar; orbitales alineados, pero los enlaces están eclipsados

Oblicua; orbitales no alineados para la formación del enlace doble

Anti-coplanar; orbitales alineados y los enlaces están escalonados

Debido a que los enlaces adyacentes están eclipsados cuando la unidad H—C—C—X es syn-coplanar, un estado de transición con esta geometría es menos estable que uno que tiene una relación anti-coplanar entre el protón y el grupo saliente.

FIGURA 5.7 Conformaciones del bromuro de *cis*- y *trans*-4-*ter*-butilciclohexilo y su relación con la preferencia por un acomodo anti-coplanar del protón y el grupo saliente.



Como se muestra en la figura 5.7, el bromo es axial en la conformación más estable del bromuro de *cis*-4-*ter*-butilciclohexilo, pero es ecuatorial en el estereoisómero trans. Un bromo axial es anti-coplanar con respecto a los hidrógenos axiales en C-2 y C-6, y así la geometría apropiada entre el protón y el grupo saliente ya está presente en el bromuro cis, el cual experimenta rápidamente eliminación E2. El estereoisómero menos reactivo, el bromuro trans, tiene el bromo ecuatorial en su conformación más estable. Un bromo ecuatorial no es anti-coplanar con respecto a alguno de los hidrógenos que son β respecto a él. La relación entre un grupo saliente ecuatorial y todos los hidrógenos C-2 y C-6 es oblicua. Para experimentar eliminación E2, el bromuro trans debe adoptar una geometría en la que el anillo está tensionado. El estado de transición para su eliminación tiene, por tanto, mayor energía y la reacción es más lenta.

PROBLEMA 5.20

Use flechas curvas para mostrar los cambios de los enlaces en la reacción del bromuro de *cis*-4-*ter*-butilciclohexilo con *ter*-butóxido de potasio. Asegúrese de que su dibujo representa en forma correcta la relación espacial entre el grupo saliente y el protón que se pierde.

Los efectos que surgen debido a que un arreglo espacial de electrones (orbitales o enlaces) es más estable que otro se llaman **efectos estereoelectrónicos**. *Hay una preferencia estereoelectrónica por el arreglo anti-coplanar del protón y el grupo saliente en las reacciones E2*. Aunque la coplanaridad de los orbitales *p* es la mejor geometría para el proceso E2, las pequeñas desviaciones de este ideal pueden tolerarse. En tales casos, el término usado es *anti-periplanar.*

El *peri-* en *periplanar* significa "casi". La distinción coplanar/periplanar se comenta en el ejemplar de octubre de 2000 de *Journal of Chemical Education*, p. 1366.

5.17 LOS EFECTOS ISOTÓPICOS Y EL MECANISMO E2

El mecanismo E2, como se esbozó en las dos secciones anteriores, recibe apoyo de estudios de la deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo que contienen deuterio (D = ^{2}H) en lugar de protio (^{1}H) en el carbono β. Las *clases* fundamentales de reacciones que experimenta una sustancia son las mismas sin tener en cuenta cuál isótopo esté presente, pero las *velocidades* de reacción pueden ser diferentes.

Un enlace C—D es ≈ 12 kJ/mol más fuerte que un enlace C—H, lo que hace que la energía de activación para romper un enlace C—D sea ligeramente mayor que la de un enlace C—H análogo. En consecuencia, la constante de velocidad *k* para un paso elemental en el que un enlace C—D se rompe es menor que para un enlace C—H. Esta diferencia en velocidad es expresada como una razón de las constantes de velocidad respectivas (k_H/k_D) y es un tipo de **efecto isotópico cinético**. Debido a que compara ^{2}H con ^{1}H, también se conoce como **efecto isotópico de deuterio**.

Los efectos isotópicos de deuterio típicos para reacciones en que la ruptura del enlace C—H es determinante de la velocidad se encuentran en el intervalo k_H/k_D = 3-8. Si el enlace C—H se rompe después que ha pasado el paso determinante de la velocidad, la velocidad de la reacción total sólo es afectada en forma ligera y k_H/k_D = 1-2. *Por tanto, medir el efecto isotópico de deuterio puede indicar si un enlace C—H se rompe en el paso determinante de la velocidad.*

Según el mecanismo E2 para la deshidrohalogenación, una base elimina un protón del carbono β en el mismo paso en que se pierde el halogenuro. Este paso, de hecho el único en el mecanismo, es determinante de la velocidad. Por consiguiente, la eliminación por el mecanismo E2 debería exhibir un efecto isotópico de deuterio. Esta predicción fue probada al comparar la velocidad de eliminación en la reacción

$$D_3CCHD_3 \text{ (Br en C-2)} \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaOCH_2CH_3} D_2C{=}CHCD_3$$

con la de $(CH_3)_2CHBr$. El valor medido fue k_H/k_D = 6.7, consistente con la idea de que el hidrógeno β es eliminado por la base en el paso determinante de la velocidad, no después de él.

PROBLEMA 5.21

Elija el compuesto en los siguientes pares que experimenta eliminación E2 a la velocidad más rápida.

a) $CH_3CH_2CH_2CD_2Br$ o $CH_3CH_2CD_2CH_2Br$

b) $CH_3C(CH_3)(D)CH_2Br$ o $CH_3C(CH_3)(H)CD_2Br$

c) $CD_3CD_2C(CD_3)(H)CH_2Br$ o $CH_3CH_2C(CH_3)(D)CH_2Br$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Se forma un enlace doble entre C-1 y C-2 cuando cualquiera de los dos compuestos experimenta eliminación. El bromo se pierde de C-1, y el H (o D) se pierde de C-2. Un enlace C—H se rompe más rápido que un enlace C—D; por consiguiente, la eliminación E2 es más rápida en $CH_3CH_2CH_2CD_2Br$ que en $CH_3CH_2CD_2CH_2Br$.

La magnitud del efecto isotópico depende de la razón de las masas atómicas de los isótopos; por tanto, aquellos que resultan de reemplazar ^{1}H por ^{2}H o ^{3}H (tritio) son más fáciles de medir. Esto, más los hechos adicionales de que la mayoría de los compuestos orgánicos contienen hidrógeno y muchas reacciones implican la ruptura de enlaces C—H, han hecho que los estudios de velocidad que implican isótopos de hidrógeno sean mucho más comunes que los de otros elementos.

En capítulos posteriores se verán diversos ejemplos adicionales de reacciones en las que los efectos isotópicos de deuterio fueron medidos a fin de probar los mecanismos propuestos.

5.18 EL MECANISMO E1 DE LA DESHIDROHALOGENACIÓN DE LOS HALOGENUROS DE ALQUILO

El mecanismo E2 es un proceso concertado en el que los enlaces carbono-hidrógeno y carbono-halógeno se rompen en el mismo paso elemental. ¿Qué pasa si estos enlaces se rompen en pasos separados?

MECANISMO 5.5 El mecanismo E1 para la deshidrohalogenación del 2-bromo-2-metilbutano en etanol

La reacción:

$$(CH_3)_2C(Br)CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{CH_3CH_2OH} H_2C{=}C(CH_3)CH_2CH_3 + (CH_3)_2C{=}CHCH_3$$

2-Bromo-2-metilbutano → 2-Metil-1-buteno (25%) + 2-Metil-2-buteno (75%)

El mecanismo:

Paso 1: El halogenuro de alquilo se disocia por ruptura heterolítica del enlace carbono-halógeno. (Paso de ionización)

$$CH_3C(CH_3)(Br)CH_2CH_3 \underset{}{\overset{\text{lento}}{\rightleftharpoons}} (H_3C)(CH_3)\overset{+}{C}CH_2CH_3 + :\ddot{Br}:^-$$

2-Bromo-2-metilbutano — Catión 1,1-dimetilpropilo — Ion bromuro

Paso 2: El etanol actúa como una base para eliminar un protón del carbocatión y formar como productos los alquenos. (Paso de desprotonación)

$$CH_3CH_2\ddot{O}H + H{-}CH_2{-}\overset{+}{C}(CH_2CH_3)(CH_3) \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2 + H_2C{=}C(CH_2CH_3)(CH_3)$$

Etanol — Catión 1,1-dimetilpropilo — Ion etiloxonio — 2-Metil-2-buteno

$$CH_3CH_2\ddot{O}H + H{-}CH(CH_3){-}\overset{+}{C}(CH_3)(CH_3) \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2 + CH_3CH{=}C(CH_3)(CH_3)$$

Etanol — Catión 1,1-dimetilpropilo — Ion etiloxonio — 2-Metil-2-buteno

Una posibilidad es el proceso de dos pasos del mecanismo 5.5, en el cual el enlace carbono-halógeno se rompe primero para formar un carbocatión intermediario, seguido por la desprotonación del carbocatión en un segundo paso.

El halogenuro de alquilo, en este caso 2-bromo-2-metilbutano, se ioniza a un carbocatión y un anión halogenuro por una ruptura heterolítica del enlace carbono-halógeno. Al igual que la disociación de un ion alquiloxonio a un carbocatión, este paso es determinante de la velocidad. Debido a que el paso determinante de la velocidad es unimolecular, implica sólo al halogenuro de alquilo y no a la base, es un mecanismo E1.

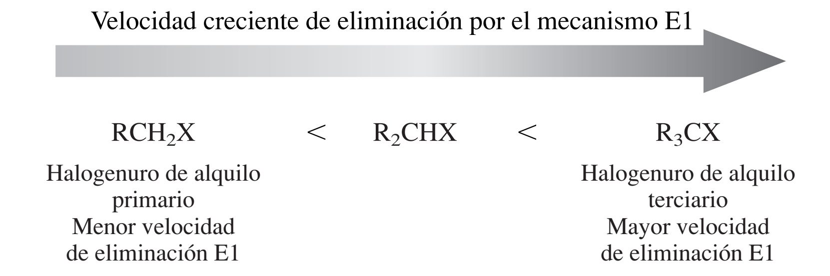
Por lo común, la eliminación por el mecanismo E1 sólo se observa en halogenuros de alquilo terciarios y en algunos secundarios, y sólo cuando la base es débil o está en concentración baja. A diferencia de las eliminaciones que siguen el camino E2 y exhiben comportamiento cinético de segundo orden:

$$\text{Velocidad} = k[\text{halogenuro de alquilo}][\text{base}]$$

aquellas que siguen un mecanismo E1 obedecen a una ley de velocidad de primer orden.

$$\text{Velocidad} = k[\text{halogenuro de alquilo}]$$

El orden de reactividad es paralelo a la facilidad de la formación de los carbocationes.



Debido a que el enlace carbono-halógeno se rompe en el paso lento, la velocidad de la reacción depende del grupo saliente. Los yoduros de alquilo tienen el enlace carbono-halógeno más débil y son los más reactivos; los fluoruros de alquilo tienen el enlace carbono-halógeno más fuerte y son los menos reactivos.

PROBLEMA 5.22

Con base en el proceso E1 mostrado para ella en el mecanismo 5.5, ¿esperaría que la eliminación del 2-bromo-2-metilbutano exhibiera un efecto isotópico cinético?

Los mejores ejemplos de eliminaciones E1 son los que se llevan a cabo en ausencia de la base. En el ejemplo citado en el mecanismo 5.5, la base que sustrae al protón del carbocatión intermediario es una base muy débil; se trata de una molécula del disolvente, alcohol etílico. Incluso en concentraciones pequeñas de una base fuerte, la eliminación por el mecanismo E2 es mucho más rápida que la eliminación E1.

Hay una gran semejanza entre el proceso mostrado en el mecanismo 5.5 y el mostrado para la deshidratación de alcoholes en el mecanismo 5.1. La diferencia principal entre la deshidratación del 2-metil-2-butanol y la deshidrohalogenación del 2-bromo-2-metilbutano es la fuente del carbocatión. Cuando el alcohol es el sustrato, el ion alquiloxonio correspondiente es el que se disocia para formar el carbocatión. El halogenuro de alquilo se ioniza en forma directa al carbocatión.

$CH_3\underset{\underset{H\ \ H}{+O}}{C}(CH_3)CH_2CH_3 \xrightarrow{-H_2O} (H_3C)_2\overset{+}{C}{-}CH_2CH_3 \xleftarrow{-Br^-} CH_3\underset{:Br:}{C}(CH_3)CH_2CH_3$

Ion alquiloxonio — Carbocatión — Halogenuro de alquilo

Al igual que la deshidratación de los alcoholes, las reacciones E1 de los halogenuros de alquilo pueden acompañarse por rearreglos de los carbocationes. Las eliminaciones por el mecanismo E2, por otra parte, en general proceden sin rearreglos. En consecuencia, si se desea preparar un alqueno a partir de un halogenuro de alquilo, se elegirían condiciones favorables para la eliminación E2. En la práctica esto tan sólo significa llevar a cabo la reacción en presencia de una base fuerte.

5.19 RESUMEN

Sección 5.1 Los alquenos y cicloalquenos contienen enlaces dobles carbono-carbono. De acuerdo con la **nomenclatura de la IUPAC**, los alquenos se nombran sustituyendo el sufijo -*ano* por el sufijo -*eno* del alcano que tiene el mismo número de átomos de carbono como la cadena continua más larga que incluye al enlace doble. La cadena es numerada en la dirección que da el número menor al carbono del enlace doble que aparece primero. El enlace doble tiene prioridad sobre los grupos alquilo y los halógenos al determinar la dirección de numeración, pero es superado por un grupo hidroxilo.

$(H_3C)(H)C{=}C(CH_2CH_3)_2$ — 3-Etil-2-penteno

3-Bromociclopenteno

$H_2C{=}CHCH_2CH_2OH$ — 3-Butén-1-ol

Sección 5.2 Los enlaces en los alquenos se describen de acuerdo con un modelo de hibridación orbital sp^2. El enlace doble une dos átomos de carbono con hibridación sp^2 y está formado por un componente σ y un componente π. El enlace σ surge por el traslape de un orbital sp^2 híbrido de cada carbono. El enlace π es más débil que el enlace σ y resulta de un traslape paralelo de orbitales *p*.



Secciones 5.3-5.4 Los alquenos isoméricos pueden ser **isómeros constitucionales** o **estereoisómeros**. Hay una barrera considerable para la rotación en torno a un enlace doble carbono-carbono, la cual corresponde a la energía requerida para romper el componente π del enlace doble. Los alquenos estereoisoméricos son configuracionalmente estables bajo condiciones normales. Las **configuraciones** de los alquenos estereoisoméricos se describen de acuerdo con dos sistemas notacionales. Un sistema añade el prefijo *cis*- al nombre del alqueno cuando los sustituyentes similares están en el mismo lado del enlace doble, y el prefijo *trans*- cuando están en lados opuestos. El otro clasifica los sustituyentes de acuerdo con un sistema de reglas basado en el número atómico. Se usa el prefijo *Z* para alquenos que tienen los sustituyentes clasificados como más altos en el mismo lado del enlace doble; se usa el prefijo *E* cuando los sustituyentes de clasificación más alta están en lados opuestos.

cis-2-Penteno [(*Z*)-2-penteno]

trans-2-Penteno [(*E*)-2-penteno]

Sección 5.5 Los alquenos son relativamente no polares. Los sustituyentes alquilo donan electrones a un carbono con hibridación sp^2, al que están unidos, ligeramente mejor de lo que lo hace el hidrógeno.

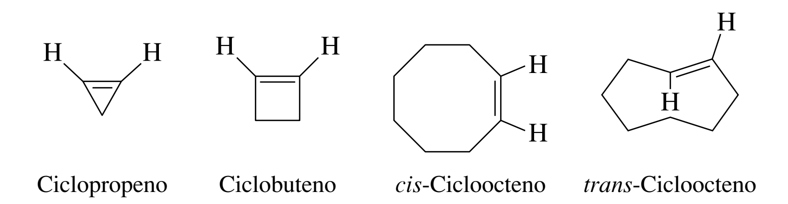
Sección 5.6 La liberación de electrones de los sustituyentes alquilo estabiliza un enlace doble. En general, el orden de estabilidad de los alquenos es:

1. Los alquenos tetrasustituidos ($R_2C{=}CR_2$) son los más estables.

2. Los alquenos trisustituidos ($R_2C{=}CHR$) son los siguientes.
3. Entre los alquenos disustituidos, el *trans*-RCH═CHR por lo general es más estable que el *cis*-RCH═CHR. Las excepciones son los cicloalquenos, siendo los cis cicloalquenos más estables que los trans cuando el anillo contiene menos de 12 carbonos.
4. Los alquenos monosustituidos ($RCH{=}CH_2$) tienen un enlace doble más estabilizado que el etileno (no sustituido), pero son menos estables que los alquenos disustituidos.

La mayor estabilidad de los enlaces dobles más sustituidos es un ejemplo del **efecto electrónico**. La disminución de la estabilidad que resulta de la tensión de van der Waals entre los sustituyentes cis es un ejemplo del **efecto estérico**.

Sección 5.7 Los cicloalquenos que tienen enlaces dobles trans en anillos más pequeños que 12 miembros son menos estables que sus estereoisómeros cis. El *trans*-ciclooocteno puede aislarse y almacenarse a temperatura ambiente, pero el *trans*-ciclohepteno no es estable por encima de −30°C.



Sección 5.8 Los alquenos son preparados por **eliminación β** de alcoholes y halogenuros de alquilo. Estas reacciones se resumen con ejemplos en la tabla 5.2. En ambos casos, la eliminación β procede en la dirección que produce el enlace doble más sustituido (**regla de Zaitsev**).

Secciones 5.9-5.11 Vea la tabla 5.2.

Sección 5.12 Los alcoholes secundarios y terciarios experimentan **deshidratación** por un mecanismo E1 implicando carbocationes intermediarios.

Paso 1

$$\underset{\text{Alcohol}}{R_2CH{-}CR_2'({:}\ddot{O}H)} \underset{\text{rápido}}{\overset{H_3O^+}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Ion alquiloxonio}}{R_2CH{-}CR_2'{-}\overset{+}{\ddot{O}}H_2}$$

Paso 2

$$\underset{\text{Ion alquiloxonio}}{R_2CH{-}CR_2'{-}\overset{+}{\ddot{O}}H_2} \overset{\text{lento}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Carbocatión}}{R_2CH{-}\overset{+}{C}R_2'} + \underset{\text{Agua}}{H_2\ddot{O}{:}}$$

Paso 3

$$\underset{\text{Agua}}{H_2\ddot{O}{:}} + \underset{\text{Carbocatión}}{R_2C(H){-}\overset{+}{C}R_2'} \xrightarrow{\text{rápido}} \underset{\text{Alqueno}}{R_2C{=}CR_2'} + \underset{\text{Ion hidronio}}{H_3\overset{+}{O}{:}}$$

Los alcoholes primarios no se deshidratan tan fácilmente como los alcoholes secundarios o terciarios, y su deshidratación no implica un carbocatión primario. Se pierde un protón del carbono β en el mismo paso en el que ocurre la ruptura del enlace carbono-oxígeno. El mecanismo es E2.

Sección 5.13 La síntesis de alquenos por la deshidratación de alcoholes es complicada por **rearreglos de los carbocationes**. Un carbocatión menos estable puede rearreglarse a

TABLA 5.2 Preparación de alquenos por reacciones de eliminación de alcoholes y halogenuros de alquilo

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Deshidratación de alcoholes (secciones 5.9-5.13) La deshidratación requiere un ácido como catalizador; el orden de reactividad de los alcoholes es terciario > secundario > primario. La eliminación es regioselectiva y procede en la dirección que produce el enlace doble más sustituido. Cuando son posibles alquenos estereoisoméricos, el más estable se forma en mayores cantidades. Se sigue un mecanismo E1 (eliminación unimolecular) vía un carbocatión intermediario con alcoholes secundarios y terciarios. Los alcoholes primarios reaccionan por un mecanismo E2 (eliminación bimolecular). En ocasiones, la eliminación está acompañada por rearreglos.	$R_2CHCR_2(OH) \xrightarrow{H^+} R_2C{=}CR_2 + H_2O$ Alcohol → Alqueno + Agua 2-Metil-2-hexanol $\xrightarrow{H_2SO_4,\ 80°C}$ 2-Metil-1-hexeno (19%) + 2-Metil-2-hexeno (81%)
Deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo (secciones 5.14-5.16) Las bases fuertes causan que un protón y un halogenuro se pierdan de carbonos adyacentes de un halogenuro de alquilo para producir un alqueno. La regioselectividad está de acuerdo con la regla de Zaitsev. El orden de reactividad del halogenuro es I > Br > Cl > F. Se sigue un mecanismo de reacción E2 concertado, no están implicados carbocationes y no ocurren rearreglos. Un arreglo anti-coplanar del protón que es eliminado y el halogenuro que se pierde, caracteriza al estado de transición.	$R_2CHCR'_2(X) + :B^- \longrightarrow R_2C{=}CR'_2 + H{-}B + X^-$ Halogenuro de alquilo + Base → Alqueno + Ácido conjugado de la base + Halogenuro 1-Cloro-1-metilciclohexano $\xrightarrow{KOCH_2CH_3,\ CH_3CH_2OH,\ 100°C}$ Metilenociclohexano (6%) + 1-Metilciclohexeno (94%)

uno más estable por una migración de un grupo alquilo o por un desplazamiento de hidruro, abriendo la posibilidad a la formación de alquenos a partir de dos carbocationes diferentes.

$$R{-}\overset{G}{\underset{R}{C}}{-}\overset{+}{\underset{H}{C}}{-}R \longrightarrow R{-}\overset{+}{\underset{R}{C}}{-}\overset{G}{\underset{H}{C}}{-}R$$

Carbocatión secundario Carbocatión terciario
(G es un grupo migrante; puede ser un hidrógeno o un grupo alquilo)

Sección 5.14 Vea la tabla 5.2.

Sección 5.15 La **deshidrohalogenación** de los halogenuros de alquilo por bases alcóxido no se ve complicada por rearreglos debido a que los carbocationes no son intermediarios. El mecanismo es E2. Es un proceso concertado en el que la base sustrae un protón del carbono β mientras el enlace entre el halógeno y el carbono α experimenta una ruptura heterolítica.

$$\bar{B}: + H-C_\beta-C_\alpha-X: \longrightarrow B-H + C=C + :X:^-$$

Base | Halogenuro de alquilo | Ácido conjugado de la base | Alqueno | Ion halogenuro

Sección 5.16 La ecuación precedente muestra el protón H y el halógeno X en la relación **anti-coplanar** que se requiere para la eliminación por el mecanismo E2.

Sección 5.17 Un enlace β C—D se rompe más despacio en la deshidrohalogenación E2 de halogenuros de alquilo que un enlace β C—H. La razón de las constantes de velocidad k_H/k_D es una medida del **efecto isotópico de deuterio** y tiene un valor en el intervalo 3-8 cuando un enlace carbono-hidrógeno se rompe en el paso determinante de la velocidad de una reacción.

Sección 5.18 En ausencia de una base fuerte, los halogenuros de alquilo se eliminan por un mecanismo E1. La ionización del halogenuro de alquilo a un carbocatión, determinante de la velocidad es seguida por la desprotonación del carbocatión.

Paso 1 $$R_2CH-CR'_2X \underset{\text{lento}}{\overset{-:X:^-}{\rightleftharpoons}} R_2CH-\overset{+}{C}R'_2$$

Halogenuro de alquilo | Carbocatión

Paso 2 $$R_2C(H)-\overset{+}{C}R'_2 \xrightarrow[\text{rápido}]{-H^+} R_2C=CR'_2$$

Carbocatión | Alqueno

PROBLEMAS

5.23 Escriba fórmulas estructurales para cada uno de los siguientes compuestos:

a) 1-Hepteno
b) 3-Etil-2-penteno
c) *cis*-3-Octeno
d) *trans*-1,4-Dicloro-2-buteno
e) (*Z*)-3-Metil-2-hexeno
f) (*E*)-3-Cloro-2-hexeno
g) 1-Bromo-3-metilciclohexeno
h) 1-Bromo-6-metilciclohexeno
i) 4-Metil-4-penten-2-ol
j) Vinilcicloheptano
k) 1,1-Dialilciclopropano
l) *trans*-1-Isopropenil-3-metilciclohexano

5.24 Escriba una fórmula estructural y dé el nombre correcto de la IUPAC para cada alqueno de fórmula molecular C_7H_{14} que tiene un enlace doble *tetrasustituido*.

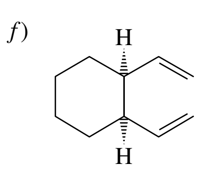
5.25 Dé los nombres de la IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos:

a) $(CH_3CH_2)_2C=CHCH_3$
b) $(CH_3CH_2)_2C=C(CH_2CH_3)_2$
c) $(CH_3)_3CCH=CCl_2$
d)



e) (ciclobuteno con H_3C, H_3C y H_3C)

f)



g)

5.26 *a*) Un hidrocarburo aislado del aceite de pescado y del plancton fue identificado como 2,6,10,14-tetrametil-2-pentadeceno. Escriba su estructura.

b) Los isotiocianatos de alquilo son compuestos del tipo RN═C═S. Escriba una fórmula estructural para el *isotiocianato de alilo,* un compuesto de olor acre aislado de la mostaza.

c) El grandisol es un componente del atrayente sexual del insecto plaga de las plantas de algodón. Escriba una fórmula estructural para el grandisol dado que R en la estructura mostrada es un grupo isopropenilo.

$HOCH_2CH_2$ R
H_3C H

5.27 *a*) El atrayente sexual de la mosca de la fruta del Mediterráneo es (*E*)-6-nonen-1-ol. Escriba una fórmula estructural para este compuesto, mostrando la estereoquímica del enlace doble.

b) El geraniol es una sustancia que se encuentra en la naturaleza y está presente en el aceite fragante de muchas plantas. Tiene un olor agradable, como a rosas. El geraniol es el isómero *E* de

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CHCH_2OH$$

Escriba una fórmula estructural para el geraniol, mostrando su estereoquímica.

c) El nerol es una sustancia de origen natural y es un estereoisómero del geraniol. Escriba su estructura.

d) El atrayente sexual de la palomilla de la manzana es el estereoisómero 2*Z*,6*E* de

$$CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CHCH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CHCH_2OH$$

Escriba la estructura de esta sustancia de una manera que muestre con claridad su estereoquímica.

e) La feromona sexual de las abejas es el estereoisómero *E* del compuesto mostrado. Escriba una fórmula estructural para este compuesto.

$$CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4CH_2CH{=}CHCO_2H$$

f) Una hormona del crecimiento de la mariposa de la seda tiene la estructura mostrada. Exprese la estereoquímica de los enlaces dobles de acuerdo con el sistema *E-Z*.

CH_3CH_2 CH_3CH_2 CH_3 O
H_3C O 7 6 3 2 $COCH_3$

5.28 Relacione cada alqueno con el calor de combustión apropiado:

Calores de combustión (kJ/mol): 5 293; 4 658; 4 650; 4 638; 4 632

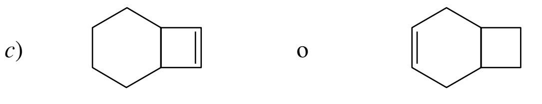
Calores de combustión (kcal/mol): 1 264.9; 1 113.4; 1 111.4; 1 108.6; 1 107.1

a) 1-Hepteno
b) 2,4-Dimetil-1-penteno
c) 2,4-Dimetil-2-penteno
d) (*Z*)-4,4-Dimetil-2-penteno
e) 2,4,4-Trimetil-2-penteno

5.29 Escoja el alqueno más estable en cada uno de los siguientes pares. Explique su razonamiento.

a) 1-Metilciclohexeno o 3-metilciclohexeno

b) Isopropenilciclopentano o alilciclopentano

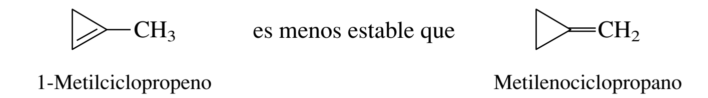
c) 

Biciclo[4.2.0]oct-7-eno Biciclo[4.2.0]oct-3-eno

d) (*Z*)-Ciclononeno o (*E*)-ciclononeno

e) (*Z*)-Ciclooctadeceno o (*E*)-ciclooctadeceno

5.30 *a*) Sugiera una explicación para el hecho que el 1-metilciclopropeno es unos 42 kJ/mol (10 kcal/mol) menos estable que el metilenociclopropano.



b) Con base en su respuesta a la parte *a*), compare la estabilidad esperada del 3-metilciclopropeno con la del 1-metilciclopropeno y la del metilenociclopropano.

5.31 ¿Cuántos alquenos esperaría que se formen a partir de cada uno de los siguientes bromuros de alquilo bajo condiciones de eliminación E2? Identifique los alquenos en cada caso.

a) 1-Bromohexano

b) 2-Bromohexano

c) 3-Bromohexano

d) 2-Bromo-2-metilpentano

e) 2-Bromo-3-metilpentano

f) 3-Bromo-2-metilpentano

g) 3-Bromo-3-metilpentano

h) 3-Bromo-2,2-dimetilbutano

5.32 Escriba fórmulas estructurales para todos los alquenos que pudieran formarse de manera razonable a partir de cada uno de los siguientes compuestos bajo las condiciones de reacción indicadas. Cuando se obtiene más de un alqueno, especifique cuál es el producto principal.

a) 1-Bromo-3,3-dimetilbutano (*ter*-butóxido de potasio, alcohol *ter*-butílico, 100°C).

b) Cloruro de 1-metilciclopentilo (etóxido de sodio, etanol, 70°C)

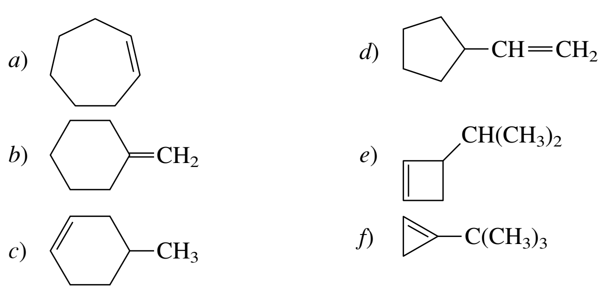
c) 3-Metil-3-pentanol (ácido sulfúrico, 80°C)

d) 2,3-Dimetil-2-butanol (ácido fosfórico, 120°C)

e) 3-Yodo-2,4-dimetilpentano (etóxido de sodio, etanol, 70°C)

f) 2,4-Dimetil-3-pentanol (ácido sulfúrico, 120°C)

5.33 Escoja el compuesto de fórmula molecular $C_7H_{13}Br$ que forma cada alqueno mostrado como el producto *exclusivo* de eliminación E2.



5.34 Dé las estructuras de los dos bromuros de alquilo diferentes, de los cuales ambos produzcan el alqueno indicado como el producto *exclusivo* de eliminación E2.

a) $CH_3CH{=}CH_2$

b) $(CH_3)_2C{=}CH_2$

c) $BrCH{=}CBr_2$

d) [3,3-dimetilciclobuteno] CH_3 CH_3

5.35 *a*) Escriba las estructuras de todos los bromuros de alquilo isoméricos que tengan la fórmula molecular $C_5H_{11}Br$.

b) ¿Cuál experimenta eliminación E1 a la velocidad más rápida?

c) ¿Cuál es incapaz de reaccionar por el mecanismo E2?

d) ¿Cuáles pueden producir sólo un alqueno por eliminación E2?

e) ¿Para cuál isómero la eliminación E2 forma dos alquenos que no son isómeros constitucionales?

f) ¿Cuál produce la mezcla más compleja de alquenos por eliminación E2?

5.36 *a*) Escriba las estructuras de todos los alcoholes isoméricos que tienen la fórmula molecular $C_5H_{12}O$.

b) ¿Cuál experimentará deshidratación catalizada por ácido con más facilidad?

c) Escriba la estructura del carbocatión C_5H_{11} más estable.

d) ¿Cuáles alquenos pueden derivarse del carbocatión en la parte *c*)?

e) ¿Cuáles alcoholes pueden producir el carbocatión en la parte *c*) por un proceso que implica un desplazamiento de hidruro?

f) ¿Cuáles alcoholes pueden producir el carbocatión en la parte *c*) por un proceso que implica un desplazamiento de metilo?

5.37 Prediga el producto orgánico principal de cada una de las siguientes reacciones. A pesar de la complejidad estructural de algunas de las materias primas, las transformaciones de grupo funcional son todas del tipo descrito en este capítulo.

a) Br; CHCH$_2$CH$_3$; OH $\xrightarrow[\text{calor}]{KHSO_4}$

b) $ICH_2CH(OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ \text{calor}]{KOC(CH_3)_3}$

c) H; CH$_3$; Br; H$_3$C $\xrightarrow[CH_3CH_2OH,\ \text{calor}]{NaOCH_2CH_3}$

d) $(CH_3)_2CCl$ $\xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ \text{calor}]{KOC(CH_3)_3}$

e) HO; CN; CH$_3$O $\xrightarrow[130\text{-}150°C]{KHSO_4}$ $(C_{12}H_{11}NO)$

f) $HOC(CH_2CO_2H)_2$ (con CO_2H) $\xrightarrow[140\text{-}145°C]{H_2SO_4}$ $(C_6H_6O_6)$

Ácido cítrico

g) H$_3$C; CH$_3$; CH$_3$; Cl; Cl $\xrightarrow[DMSO,\ 70°C]{KOC(CH_3)_3}$ $(C_{10}H_{14})$

h) Br — [estructura] — Br $\xrightarrow[\text{DMSO}]{\text{KOC(CH}_3)_3}$ $(C_{14}H_{16}O_4)$

i) CH_3OCH_2, CH_3O, CH_3O, CH_3O, O, Br $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{KOH}}$ $(C_{10}H_{18}O_5)$

j) Cl CH_3, $(CH_3)_3C$ H $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{OH, calor}]{\text{NaOCH}_3}$

5.38 Se ha reportado evidencia en la literatura química de que la reacción

$$(CH_3CH_2)_2CHCH_2Br + KNH_2 \rightarrow (CH_3CH_2)_2C{=}CH_2 + NH_3 + KBr$$

procede por el mecanismo E2. Use la notación de flechas curvas para representar el movimiento de los electrones para este proceso.

5.39 La velocidad de la reacción

$$(CH_3)_3CCl + NaSCH_2CH_3 \rightarrow (CH_3)_2C{=}CH_2 + CH_3CH_2SH + NaCl$$

es de primer orden con respecto a $(CH_3)_3CCl$ y de primer orden con respecto a $NaSCH_2CH_3$. Dé el símbolo (E1 o E2) para el mecanismo más razonable, y use la notación de flechas curvas para representar el movimiento de los electrones.

5.40 El cloruro de mentilo y el cloruro de neomentilo tienen las estructuras mostradas. Uno de estos estereoisómeros experimenta eliminación por tratamiento con etóxido de sodio en etanol con mucha más facilidad que el otro. ¿Cuál reacciona más rápido?, ¿el cloruro de mentilo o el cloruro de neomentilo? ¿Por qué?

$CH(CH_3)_2$, H_3C, Cl — Cloruro de mentilo

$CH(CH_3)_2$, H_3C, Cl — Cloruro de neomentilo

5.41 La estereoselectividad de la eliminación del 5-bromononano por tratamiento con etóxido de potasio se describió en la sección 5.14. Dibuje proyecciones de Newman del 5-bromononano mostrando las conformaciones que conducen al *cis*-4-noneno y al *trans*-4-noneno, respectivamente. Identifique el protón que se pierde en cada caso y sugiera un mecanismo que explique la estereoselectividad observada.

5.42 Usted dispone de 2,2-dimetilciclopentanol (A) y 2-bromo-1,1-dimetilciclopentano (B) y desea preparar 3,3-dimetilciclopenteno (C). ¿Cuál escogería como el reactivo más adecuado, A o B, y con qué lo haría reaccionar?

H_3C CH_3 OH — A

H_3C CH_3 Br — B

H_3C CH_3 — C

5.43 En la deshidratación catalizada con ácido del 2-metil-1-propanol, ¿cuál carbocatión se formaría si un desplazamiento de hidruro acompaña a la ruptura del enlace carbono-oxígeno en el ion alquiloxonio?

¿Cuál ion se formaría como resultado de un desplazamiento de metilo? ¿Cuál camino piensa que predominará?, ¿un desplazamiento de hidruro o de metilo?

5.44 Cada uno de los siguientes carbocationes puede rearreglarse a uno más estable. Escriba la estructura del carbocatión rearreglado.

a) $CH_3CH_2\overset{+}{C}H_2$
b) $(CH_3)_2CH\overset{+}{C}HCH_3$
c) $(CH_3)_3C\overset{+}{C}HCH_3$
d) $(CH_3CH_2)_3C\overset{+}{C}H_2$
e) (ciclopentilo con carga + en el carbono unido a) —CH_3

5.45 Escriba una secuencia de pasos que describan los mecanismos de cada una de las siguientes reacciones:

a) [adamantano con OH y $C(CH_3)_3$] $\xrightarrow{H^+}$ [adamantano con CH_3 y $C(CH_3)=CH_2$]

b) [espiro con OH] $\xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4}$ [biciclo con doble enlace]

c) [biciclo con OH, H, CH_3, CH_3, CH_3] $\xrightarrow[170°C]{KHSO_4}$ [biciclo con CH_3, CH_3, CH_3 y doble enlace]

5.46 En el problema 5.16 (sección 5.13) se vio que la deshidratación catalizada por ácido del 2,2-dimetilciclohexanol formaba 1,2-dimetilciclohexeno. Para explicar este producto se debe escribir un mecanismo de reacción en el que un desplazamiento de metilo transforme un carbocatión secundario en uno terciario. Otro producto de la deshidratación del 2,2-dimetilciclohexanol es el isopropilidenociclopentano. Escriba un mecanismo que explique su formación.

2,2-Dimetilciclohexanol $\xrightarrow[\text{calor}]{H^+}$ 1,2-Dimetilciclohexeno + Isopropilidenociclopentano ($=C(CH_3)_2$)

5.47 La deshidratación catalizada por ácido del 2,2-dimetil-1-hexanol forma varios alquenos isoméricos incluyendo el 2-metil-2-hepteno, como se muestra en la siguiente fórmula.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}C(CH_3)_2$$

a) Escriba un mecanismo por pasos para la formación del 2-metil-2-hepteno.

b) ¿Qué otros alquenos piensa que se forman en esta reacción?

5.48 El compuesto A (C_4H_{10}) forma dos monocloruros diferentes por cloración fotoquímica. El tratamiento de cualquiera de estos monocloruros con *ter*-butóxido de potasio en sulfóxido de dimetilo forma el mismo alqueno B (C_4H_8) como el único producto. ¿Cuáles son las estructuras del compuesto A, los dos monocloruros y el alqueno B?

5.49 El compuesto A (C_6H_{14}) forma tres monocloruros diferentes por cloración fotoquímica. Uno de estos monocloruros es inerte a la eliminación E2. Los otros dos monocloruros producen el mismo alqueno B (C_6H_{12}) al ser calentados con *ter*-butóxido de potasio en alcohol *ter*-butílico. Identifique el compuesto A, los tres monocloruros y el alqueno B.



Reacciones de los alquenos: reacciones de adición

Esbozo del capítulo

6.1 HIDROGENACIÓN DE ALQUENOS 235
6.2 CALORES DE HIDROGENACIÓN 236
6.3 ESTEREOQUÍMICA DE LA HIDROGENACIÓN DE ALQUENOS 239
6.4 ADICIÓN ELECTROFÍLICA DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A ALQUENOS 240
6.5 REGIOSELECTIVIDAD DE LA ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO: REGLA DE MARKOVNIKOV 242
6.6 BASES DEL MECANISMO PARA LA REGLA DE MARKOVNIKOV 243
■ *Reglas, leyes, teorías y el método científico* 246
6.7 REARREGLOS DE LOS CARBOCATIONES EN LA ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A ALQUENOS 246
6.8 ADICIÓN POR RADICALES LIBRES DE BROMURO DE HIDRÓGENO A ALQUENOS 247
6.9 ADICIÓN DE ÁCIDO SULFÚRICO A ALQUENOS 250
6.10 HIDRATACIÓN DE ALQUENOS CATALIZADA POR ÁCIDOS 252
6.11 TERMODINÁMICA DEL EQUILIBRIO ADICIÓN-ELIMINACIÓN 254
6.12 HIDROBORACIÓN-OXIDACIÓN DE ALQUENOS 257
6.13 ESTEREOQUÍMICA DE LA HIDROBORACIÓN-OXIDACIÓN 259
6.14 MECANISMO DE LA HIDROBORACIÓN-OXIDACIÓN 259
6.15 ADICIÓN DE HALÓGENOS A ALQUENOS 262
6.16 ESTEREOQUÍMICA DE LA ADICIÓN DE LOS HALÓGENOS 262
6.17 MECANISMO DE LA ADICIÓN DE HALÓGENOS A ALQUENOS: IONES HALOGENONIO 263
6.18 CONVERSIÓN DE ALQUENOS A HALOHIDRINAS VECINALES 265
6.19 EPOXIDACIÓN DE ALQUENOS 266
6.20 OZONÓLISIS DE ALQUENOS 268

CAPÍTULO 6

6.21 INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS EN QUÍMICA ORGÁNICA 270

6.22 REACCIONES DE ALQUENOS CON ALQUENOS: POLIMERIZACIÓN 272

■ *Etileno y propeno: las sustancias químicas industriales más importantes* 276

6.23 RESUMEN 277

PROBLEMAS 280

Mecanismos

6.1 Hidrogenación de alquenos. 237

6.2 Adición electrofílica de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno 241

6.3 Adición por radicales libres de bromuro de hidrógeno a 1-buteno 249

6.4 Adición de ácido sulfúrico al propeno. 251

6.5 Hidratación del 2-metilpropeno catalizada por ácido. 253

6.6 Hidroboración del 1-metilciclopenteno 260

6.7 Oxidación de un organoborano 261

6.8 Adición electrofílica de bromo al etileno 264

6.9 Formación de una bromohidrina 265

6.10 Epoxidación de un alqueno. 268

6.11 Dimerización del 2-metilpropeno catalizada por ácidos 273

6.12 Polimerización del etileno por radicales libres 274

Ya que el lector está familiarizado con la estructura y preparación de los alquenos, ahora se estudiarán sus reacciones químicas. La reacción característica de los alquenos es la **adición** al enlace doble de acuerdo con la ecuación general:

$$A{-}B + \gt C{=}C\lt \longrightarrow A{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}B$$

La cantidad de compuestos representados como A—B en esta ecuación es bastante grande, y su variedad ofrece abundantes oportunidades para convertir los alquenos en un gran número de otros tipos estructurales.

Los alquenos por lo común se describen como **hidrocarburos insaturados** porque tienen la capacidad de reaccionar con sustancias que se adicionan a ellos. Los alcanos, por otra parte, son **hidrocarburos saturados** y son incapaces de experimentar reacciones de adición.

6.1 HIDROGENACIÓN DE ALQUENOS

La relación entre reactivos y productos en reacciones de adición puede ilustrarse por la *hidrogenación* de alquenos para producir alcanos. La **hidrogenación** es la adición de H_2 a un enlace múltiple. Un ejemplo es la reacción de hidrógeno con etileno para formar etano.

$$\underset{\text{Etileno}}{H_2C\overset{\pi}{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H\overset{\sigma}{-}H} \xrightarrow{\text{Pt, Pd, Ni o Rh}} \underset{\text{Etano}}{H_3C-CH_3} \qquad \Delta H° = -136 \text{ kJ} \ (-32.6 \text{ kcal})$$

Los enlaces en el producto son más fuertes que los enlaces en los reactivos; dos enlaces σ C—H de un alcano se forman a expensas del enlace σ H—H y del componente π del enlace doble del alqueno. La reacción es exotérmica y se caracteriza por un signo negativo para el $\Delta H°$. En efecto, *la hidrogenación de todos los alquenos es exotérmica*. El calor desprendido se llama **calor de hidrogenación** y se cita sin signo. En otras palabras, calor de hidrogenación = $-\Delta H°$.

La adición no catalizada de hidrógeno a un alqueno, aunque exotérmica, es muy lenta. Sin embargo, la velocidad de hidrogenación aumenta en forma considerable en presencia de ciertos catalizadores metálicos finamente divididos. El *platino* es el catalizador de hidrogenación usado con más frecuencia, aunque el *paladio*, *níquel* y *rodio* también son efectivos. La adición de hidrógeno catalizada por un metal normalmente es rápida a temperatura ambiente, y el alcano es producido con gran rendimiento, por lo general, como el único producto.

El químico francés Paul Sabatier recibió el premio Nobel de Química en 1912 por descubrir que el níquel finamente dividido es un catalizador de hidrogenación efectivo.

$$\underset{\text{2-Metil-2-buteno}}{(CH_3)_2C{=}CHCH_3} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2} \xrightarrow{Pt} \underset{\text{2-Metilbutano (100\%)}}{(CH_3)_2CHCH_2CH_3}$$

$$\underset{\text{5,5-Dimetil(metileno)ciclononano}}{} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2} \xrightarrow{Pt} \underset{\text{1,1,5-Trimetilciclononano (73\%)}}{}$$

PROBLEMA 6.1

Tres alquenos producen 2-metilbutano por hidrogenación catalítica. ¿Cuáles son?

El disolvente usado en la hidrogenación catalítica se escoge por su capacidad para disolver el alqueno, y por lo general es etanol, hexano o ácido acético. Los catalizadores metálicos son insolubles en estos disolventes (o, de hecho, en cualquier disolvente). Están presentes dos fases, la solución y el metal, y la reacción tiene lugar en la interfaz entre ellas. Las reacciones que implican una sustancia en una fase con una sustancia diferente en una segunda fase se llaman **reacciones heterogéneas**.

Se cree que la hidrogenación catalítica de un alqueno procede por una serie de pasos que se muestran en el mecanismo 6.1. Como ya se señaló, la adición de hidrógeno a un alqueno es muy lenta en ausencia de un catalizador metálico, lo que significa que cualquier mecanismo no catalizado debe tener una energía de activación muy alta. El catalizador metálico acelera la velocidad de hidrogenación al proporcionar una ruta alternativa que implica una secuencia de varios pasos de energía de activación baja.

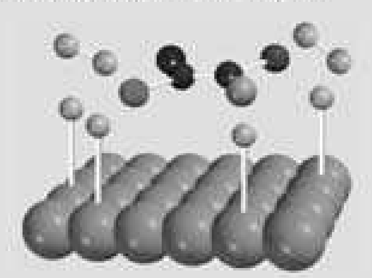
6.2 CALORES DE HIDROGENACIÓN

Recuerde que un catalizador afecta la velocidad de una reacción pero no las relaciones de energía entre reactivos y productos. Por tanto, el calor de hidrogenación de un alqueno particular es el mismo sin tener en cuenta cuál catalizador se use.

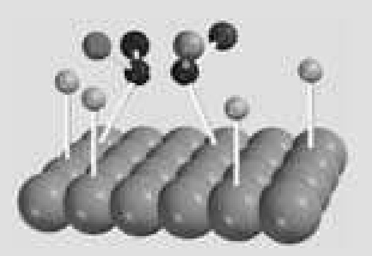
En forma muy parecida a la de los calores de combustión, los calores de hidrogenación se usan para comparar las estabilidades relativas de los alquenos. Ambos métodos miden las diferencias en la energía de los *isómeros* al convertirlos en un producto o productos comunes a todos. La hidrogenación catalítica del 1-buteno, *cis*-2-buteno o *trans*-2-buteno forma el mismo producto: butano. Como se muestra en la figura 6.1, los calores de hidrogenación medidos revelan que el *trans*-2-buteno es 4 kJ/mol (1.0 kcal/mol) menor en energía que el *cis*-2-buteno, y que el *cis*-2-buteno es 7 kJ/mol (1.7 kcal/mol) menor en energía que el 1-buteno.

MECANISMO 6.1 Hidrogenación de alquenos

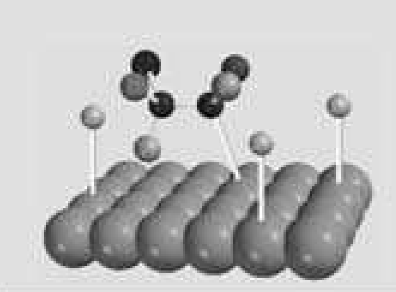
Paso 1: Las moléculas de hidrógeno reaccionan con los átomos del metal en la superficie del catalizador. El enlace σ hidrógeno-hidrógeno relativamente fuerte se rompe y es reemplazado por dos enlaces débiles metal-hidrógeno.



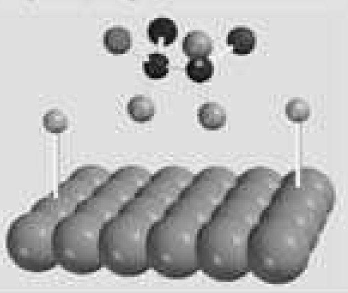
Paso 2: El alqueno reacciona con el catalizador metálico. El componente π del enlace doble entre los dos carbonos es reemplazado por dos enlaces σ carbono-metal relativamente débiles.



Paso 3: Un átomo de hidrógeno es transferido de la superficie del catalizador a uno de los carbonos del enlace doble.



Paso 4: El segundo átomo de hidrógeno es transferido, formando el alcano. Los sitios en la superficie del catalizador en la que ocurrió la reacción quedan libres para aceptar moléculas de hidrógeno y alqueno adicionales.



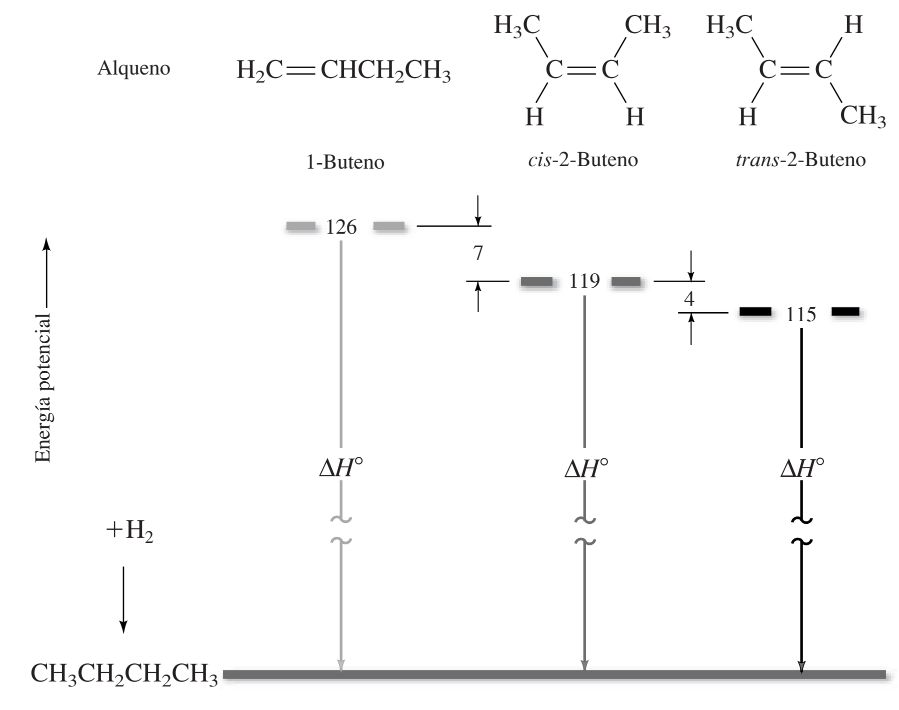


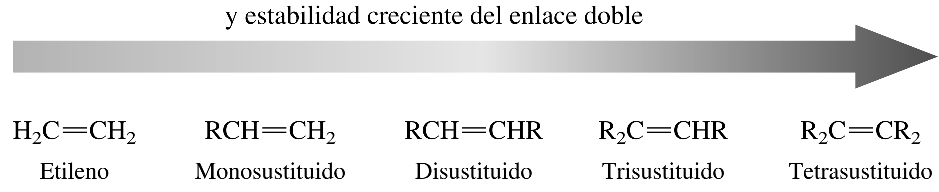
FIGURA 6.1 Calores de hidrogenación de isómeros del buteno. Todas las energías están en kilojoules por mol.

TABLA 6.1 Calores de hidrogenación de algunos alquenos

Alqueno	Estructura	Calor de hidrogenación kJ/mol	Calor de hidrogenación kcal/mol
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	136	32.6
Alquenos monosustituidos			
Propeno	$H_2C{=}CHCH_3$	125	29.9
1-Buteno	$H_2C{=}CHCH_2CH_3$	126	30.1
1-Hexeno	$H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_3$	126	30.2
Alquenos cis-disustituidos			
cis-2-Buteno	$(H_3C)(H)C{=}C(CH_3)(H)$	119	28.4
cis-2-Penteno	$(H_3C)(H)C{=}C(CH_2CH_3)(H)$	117	28.1
Alquenos trans-disustituidos			
trans-2-Buteno	$(H_3C)(H)C{=}C(H)(CH_3)$	115	27.4
trans-2-Penteno	$(H_3C)(H)C{=}C(H)(CH_2CH_3)$	114	27.2
Alquenos trisustituidos			
2-Metil-2-penteno	$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_3$	112	26.7
Alquenos tetrasustituidos			
2,3-Dimetil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	110	26.4

Los calores de hidrogenación pueden usarse para *estimar* la estabilidad de los enlaces dobles como unidades estructurales, incluso en alquenos que no son isómeros. En la tabla 6.1 se enlistan los calores de hidrogenación para una colección representativa de alquenos.

El patrón de estabilidad de los alquenos determinado por los calores de hidrogenación es paralelo exactamente al patrón deducido de los calores de combustión.



El etileno, que no tiene sustituyentes alquilo para estabilizar su enlace doble, tiene el calor de hidrogenación más alto. Los alquenos que son similares en estructura entre sí tienen calores de hidrogenación similares. Por ejemplo, los calores de hidrogenación de los alquenos monosustituidos (terminales) propeno, 1-buteno y 1-hexeno son casi idénticos. Los alquenos cis-disustituidos tienen calores de hidrogenación menores que los alquenos monosustituidos, pero tienen calores de hidrogenación mayores que sus estereoisómeros trans más estables. Los alquenos con enlaces dobles trisustituidos tienen calores de hidrogenación menores que los alquenos disustituidos, y los alquenos tetrasustituidos tienen los calores de hidrogenación más bajos.

PROBLEMA 6.2

Relacione cada alqueno del problema 6.1 con su calor de hidrogenación correcto.

Calores de hidrogenación en kJ/mol (kcal/mol): 112 (26.7); 118 (28.2); 126 (30.2)

6.3 ESTEREOQUÍMICA DE LA HIDROGENACIÓN DE ALQUENOS

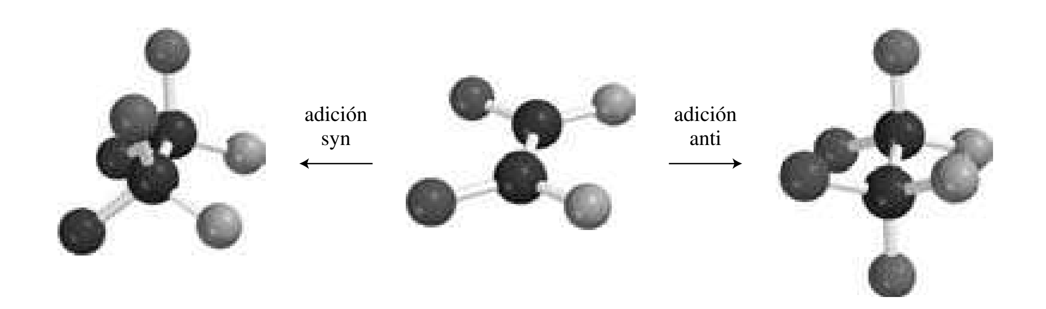
En el proceso de hidrogenación de alquenos mostrado en el mecanismo 6.1, los átomos de hidrógeno son transferidos de la superficie del catalizador al alqueno. Aunque los dos hidrógenos no son transferidos en forma simultánea, ambos se adicionan a la misma cara del enlace doble.

CO_2CH_3 / CO_2CH_3 + H_2 $\xrightarrow{Pt}$ H, CO_2CH_3 / H, CO_2CH_3

Ciclohexeno-1,2-dicarboxilato de dimetilo

cis-Ciclohexano-1,2-dicarboxilato de dimetilo (100%)

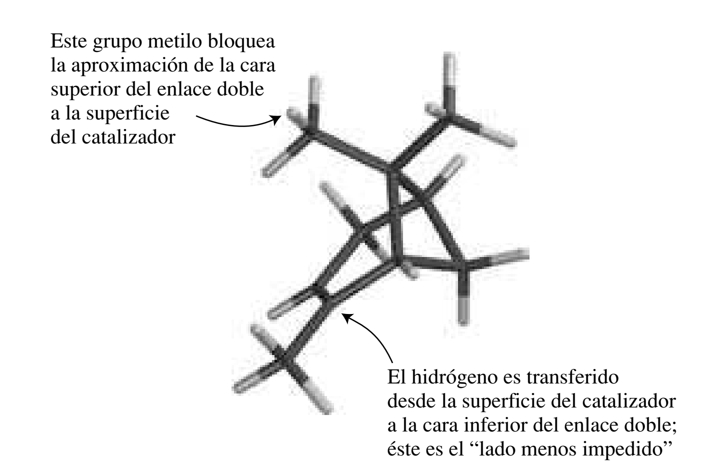
El término **adición syn** describe la estereoquímica de reacciones como la hidrogenación en la que dos átomos o grupos se adicionan a la *misma cara* de un enlace doble. Cuando los átomos o grupos se adicionan a *caras opuestas* del enlace doble, el proceso se llama **adición anti**.



Un segundo aspecto estereoquímico de la hidrogenación de alquenos se refiere a su **estereoselectividad**. Se dice que una reacción en la que un solo material inicial puede formar dos o más productos estereoisoméricos pero produce uno de ellos en cantidades mayores que el otro (o incluso con la exclusión del otro), es **estereoselectiva**. La hidrogenación catalítica del α-pineno (un constituyente de la trementina) es un ejemplo de una reacción estereoselectiva. La adición syn del hidrógeno puede conducir en principio ya sea a *cis*-pinano o a *trans*-pinano, dependiendo de cuál cara del enlace doble adiciona los átomos de hidrógeno.

La estereoselectividad fue definida e introducida en conexión con la formación de alquenos estereoisoméricos en las reacciones de eliminación (sección 5.11).

FIGURA 6.2 El grupo metilo que se encuentra en la parte superior del enlace doble del α-pineno protege una cara de él, y evita que se aproxime a la superficie del catalizador. La hidrogenación del α-pineno ocurre de manera preferencial desde la cara inferior del enlace doble.



cis-pinano y *trans*-pinano son nombres comunes que denotan la relación entre el par de grupos metilo en el puente y el tercer grupo metilo.

α-Pineno $\xrightarrow[Ni]{H_2}$ *cis*-Pinano (producto único) + *trans*-Pinano (no se forma)

En la práctica, se observa que la hidrogenación del α-pineno es 100% estereoselectiva. El único producto obtenido es *cis*-pinano. No se forma *trans*-pinano.

La estereoselectividad de esta reacción depende de cómo se aproxime el alqueno a la superficie del catalizador. Como muestra el modelo molecular en la figura 6.2, uno de los grupos metilo en el puente de carbono se encuentra directamente por arriba del enlace doble y bloquea a esa cara de un acceso fácil al catalizador. La cara inferior del enlace doble está más expuesta, y ambos hidrógenos son transferidos de la superficie del catalizador a esa cara.

Las reacciones, como la hidrogenación catalítica que tiene lugar en el lado "menos impedido" de un reactivo, son comunes en química orgánica y son ejemplos de efectos estéricos en la *reactividad*. Antes se vieron los efectos estéricos en la *estructura* y la *estabilidad* en el caso de los estereoisómeros cis y trans así como en la preferencia por sustituyentes en posiciones ecuatoriales en los anillos de ciclohexano.

6.4 ADICIÓN ELECTROFÍLICA DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A ALQUENOS

En muchas reacciones de adición, el reactivo atacante, a diferencia del H_2, es una molécula polar. Los halogenuros de hidrógeno están entre los ejemplos más simples de sustancias polares que se adicionan a los alquenos.

$$\mathrm{C{=}C} + {}^{\delta+}\mathrm{H{-}X}^{\delta-} \longrightarrow \mathrm{H{-}C{-}C{-}X}$$

Alqueno — Halogenuro de hidrógeno — Halogenuro de alquilo

La adición ocurre con rapidez en una variedad de disolventes, incluyendo pentano, benceno, diclorometano, cloroformo y ácido acético.

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3 + HBr \xrightarrow[CHCl_3]{-30°C} CH_3CH_2CH_2CHBrCH_2CH_3$$

cis-3-Hexeno — Bromuro de hidrógeno — 3-Bromohexano (76%)

PROBLEMA 6.3

Se midieron los calores de reacción para la adición de HBr al *cis*- y al *trans*-2-buteno.

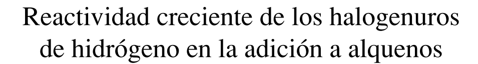
$$CH_3CH{=}CHCH_3 + HBr \longrightarrow CH_3CH_2CH(Br)CH_3$$

cis-2-buteno: $\Delta H° = -77$ kJ (-18.4 kcal)

trans-2-buteno: $\Delta H° = -72$ kJ (-17.3 kcal)

Use estos datos para calcular la diferencia de energía entre el *cis*- y el *trans*-2-buteno. ¿Cómo se compara esta diferencia de energía con la que se basa en los calores de hidrogenación (tabla 6.1) y en los calores de combustión (figura 5.4)?

La secuencia de pasos para la adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos se muestra en el mecanismo 6.2, e implica dos pasos. El primero es una reacción ácido-base en la que el halogenuro de hidrógeno dona un protón al alqueno, formando un carbocatión. A diferencia de otras reacciones ácido-base que se han visto en las que un protón es transferido con rapidez al oxígeno, en ésta la transferencia del protón al carbono casi siempre es lenta. Entre los halogenuros de hidrógeno, la reactividad es paralela a la fuerza del ácido. El yoduro de hidrógeno reacciona con los alquenos a la mayor velocidad, el fluoruro de hidrógeno a la menor.





HF << HCl < HBr < HI

Velocidad de adición menor; ácido más débil — Velocidad de adición mayor; ácido más fuerte

MECANISMO 6.2 Adición electrofílica de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno

La reacción total:

$$C{=}C \; + \; HX \longrightarrow H{-}C{-}C{-}X$$

Alqueno — Halogenuro de hidrógeno — Halogenuro de alquilo

El mecanismo:

Paso 1: Protonación del enlace doble carbono-carbono por el halogenuro de hidrógeno:

$$C{=}C \; + \; H{-}\ddot{X}: \;\underset{}{\overset{\text{lento}}{\rightleftharpoons}}\; {}^{+}C{-}C{-}H \; + \; :\ddot{X}:^{-}$$

Alqueno (base) — Halogenuro de hidrógeno (ácido) — Carbocatión (ácido conjugado) — Ion halogenuro (base conjugada)

Paso 2: Combinación carbocatión-anión:

$$:\ddot{X}:^{-} \; + \; {}^{+}C{-}C{-}H \;\overset{\text{rápido}}{\longrightarrow}\; :\ddot{X}{-}C{-}C{-}H$$

Ion halogenuro — Carbocatión — Halogenuro de alquilo



FIGURA 6.3 Mapas del potencial electrostático del HCl y el etileno. Cuando los dos reaccionan, la interacción sucede entre el sitio rico en electrones (rojo claro) del etileno y la región pobre en electrones (azul) del HCl. La región rica en electrones del etileno se asocia con los electrones π del enlace doble y el H es el átomo pobre en electrones del HCl. (Vea sección a color, p. C-7.)

El segundo paso del mecanismo es la misma clase de combinación carbocatión-anión rápida que se vio antes como el último paso en el mecanismo de la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno (sección 4.8).

Este mecanismo general se llama **adición electrofílica**. Es desencadenado por el ácido que actúa como un electrófilo hacia los electrones π del enlace doble. La figura 6.3 muestra la distribución de carga complementaria en un alqueno y un halogenuro de hidrógeno. El protón del halogenuro de hidrógeno está polarizado de manera positiva (electrofílico) y la región de mayor carácter negativo en el alqueno es donde están los electrones π, por arriba y por abajo del plano de los enlaces con los carbonos con hibridación sp^2.

La *propiedad* química característica de una unidad *estructural* C═C es la susceptibilidad al ataque por electrófilos. Los electrones fluyen del componente π del enlace doble hacia el electrófilo y finalmente se convierte en el par de electrones compartido de un enlace covalente. Se verán otros numerosos ejemplos de adición electrofílica a alquenos en este capítulo. Sin embargo, primero es necesario ampliar la exposición sobre la adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos de varios tipos.

6.5 REGIOSELECTIVIDAD DE LA ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO: REGLA DE MARKOVNIKOV

En principio un halogenuro de hidrógeno puede adicionarse a un alqueno asimétrico (un alqueno en el que los dos carbonos del enlace doble no están sustituidos en forma equivalente) en cualquiera de dos direcciones. En la práctica, la adición es tan regioselectiva que puede considerarse regioespecífica.

$$RCH{=}CH_2 + H{-}X \longrightarrow \underset{X}{RCH}{-}\underset{H}{CH_2} \quad \text{en lugar de} \quad \underset{H}{RCH}{-}\underset{X}{CH_2}$$

$$R_2C{=}CH_2 + H{-}X \longrightarrow \underset{X}{R_2C}{-}\underset{H}{CH_2} \quad \text{en lugar de} \quad \underset{H}{R_2C}{-}\underset{X}{CH_2}$$

$$R_2C{=}CHR + H{-}X \longrightarrow \underset{X}{R_2C}{-}\underset{H}{CHR} \quad \text{en lugar de} \quad \underset{H}{R_2C}{-}\underset{X}{CHR}$$

Un artículo en el ejemplar de diciembre de 1988 de *Journal of Chemical Education* trata sobre el desarrollo histórico de la regla de Markovnikov. En ese artículo el nombre Markovnikov se escribió *Markownikoff,* que es la forma en que apareció en su artículo original escrito en alemán.

En 1870, Vladimir Markovnikov, un colega de Alexander Zaitsev en la Universidad de Kazan, notó un patrón en la adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos, de lo cual organizó sus observaciones en un enunciado sencillo. La **regla de Markovnikov** establece que *cuando un alqueno sustituido en forma asimétrica reacciona con un halogenuro de hidrógeno, el hidrógeno se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos, y el halógeno se adiciona al carbono que tiene menos hidrógenos.* Las ecuaciones generales precedentes ilustran la adición regioselectiva de acuerdo con la regla de Markovnikov, y las ecuaciones que siguen proporcionan algunos ejemplos.

$$\underset{\text{1-Buteno}}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{HBr} \xrightarrow{\text{ácido acético}} \underset{\text{2-Bromobutano (80\%)}}{CH_3CH_2\underset{Br}{C}HCH_3}$$

$$\underset{\text{2-Metilpropeno}}{(H_3C)_2C{=}CH_2} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{HBr} \xrightarrow{\text{ácido acético}} \underset{\text{2-Bromo-2-metilpropano (90\%)}}{H_3C{-}\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}{-}Br}$$

$$\underset{\text{1-Metilciclopenteno}}{\text{(ciclopenteno)}{-}CH_3} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{HCl} \xrightarrow{0°C} \underset{\text{1-Cloro-1-metilciclopentano (100\%)}}{\text{(ciclopentano)}(CH_3)(Cl)}$$

PROBLEMA 6.4

Escriba la estructura del producto orgánico principal formado en la reacción de cloruro de hidrógeno con cada uno de los siguientes:

a) 2-Metil-2-buteno

b) 2-Metil-1-buteno

c) *cis*-2-Buteno

d) CH_3CH═(ciclohexano)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El cloruro de hidrógeno se adiciona al enlace doble del 2-metil-2-buteno de acuerdo con la regla de Markovnikov. El protón se adiciona al carbono que tiene un hidrógeno unido. El cloro al carbono que no tiene ninguno.

$$(H_3C)_2C{=}CH(CH_3)$$

2-Metil-2-buteno

El cloro se une a este carbono

El hidrógeno se une a este carbono

$$H_3C{-}C(CH_3)(Cl){-}CH_2CH_3$$

2-Cloro-2-metilbutano
(producto principal de adición Markovnikov
del cloruro de hidrógeno al 2-metil-2-buteno)

La regla de Markovnikov, como la de Zaitsev, organiza observaciones experimentales en una forma adecuada para predecir el producto principal de una reacción. Las razones por las que funciona se expondrán cuando se examine el mecanismo de la adición electrofílica con más detalle.

6.6 BASES DEL MECANISMO PARA LA REGLA DE MARKOVNIKOV

Se compararán los carbocationes intermediarios para adición de un halogenuro de hidrógeno (HX) con un alqueno asimétrico del tipo $RCH{=}CH_2$ *a*) de acuerdo con la regla de Markovnikov y *b*) en oposición a la regla de Markovnikov.

a) *Adición de acuerdo con la regla de Markovnikov:*

$$RCH{=}CH_2 + H{-}\ddot{X}: \longrightarrow R\overset{+}{C}H{-}CH_2(H) + :\ddot{X}:^- \longrightarrow RCH(X)CH_3$$

Carbocatión secundario — Ion halogenuro — Producto observado

b) *Adición opuesta a la regla de Markovnikov:*

$$RCH{=}CH_2 + :\ddot{X}{-}H \longrightarrow RCH(H){-}\overset{+}{C}H_2 + :\ddot{X}:^- \longrightarrow RCH_2CH_2{-}\ddot{X}:$$

Carbocatión primario — Ion halogenuro — No se forma

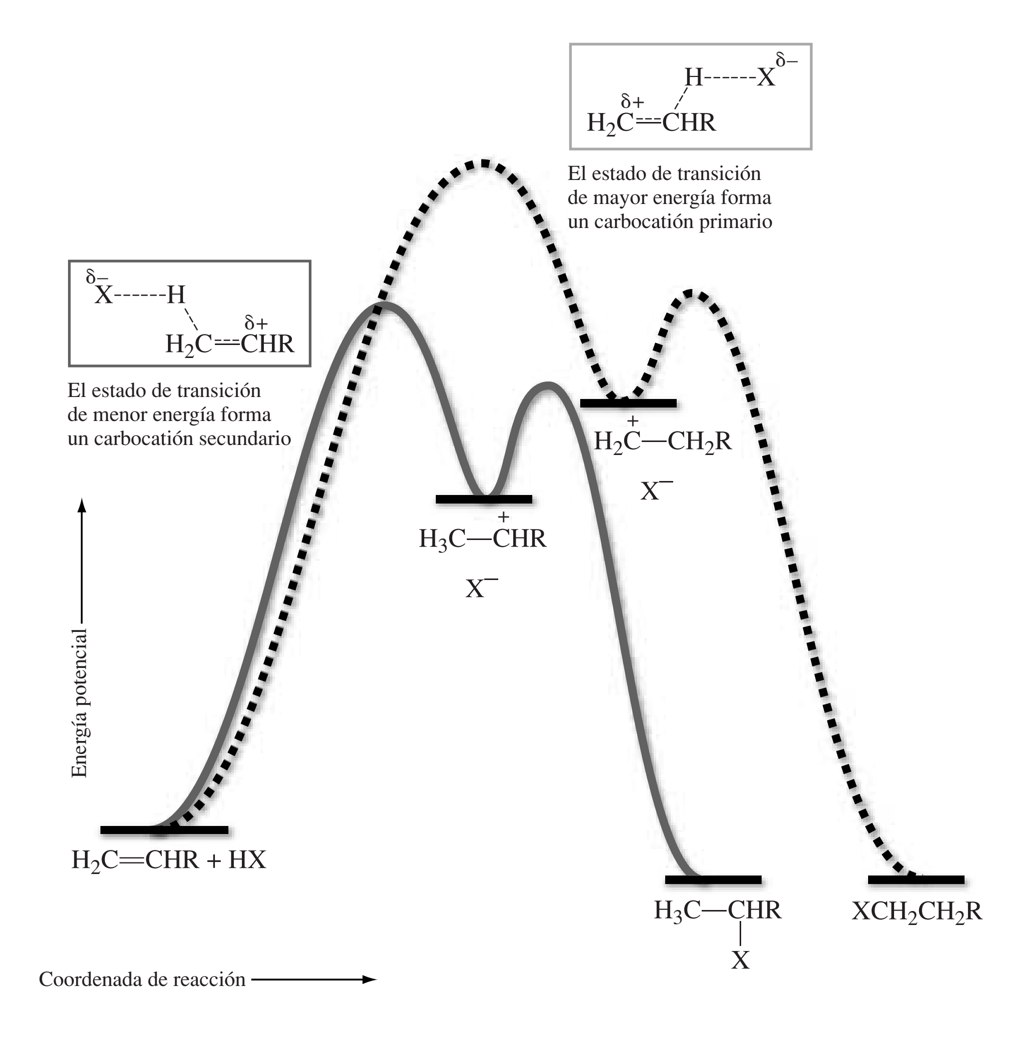


FIGURA 6.4 Diagramas de energía comparando la adición de un halogenuro de hidrógeno HX a un alqueno H_2C═CHR de acuerdo con la regla de Markovnikov (línea sólida) y opuesta a la regla de Markovnikov (línea punteada). La energía de activación es menor y la reacción es más rápida para la reacción que procede a través del carbocatión secundario más estable.

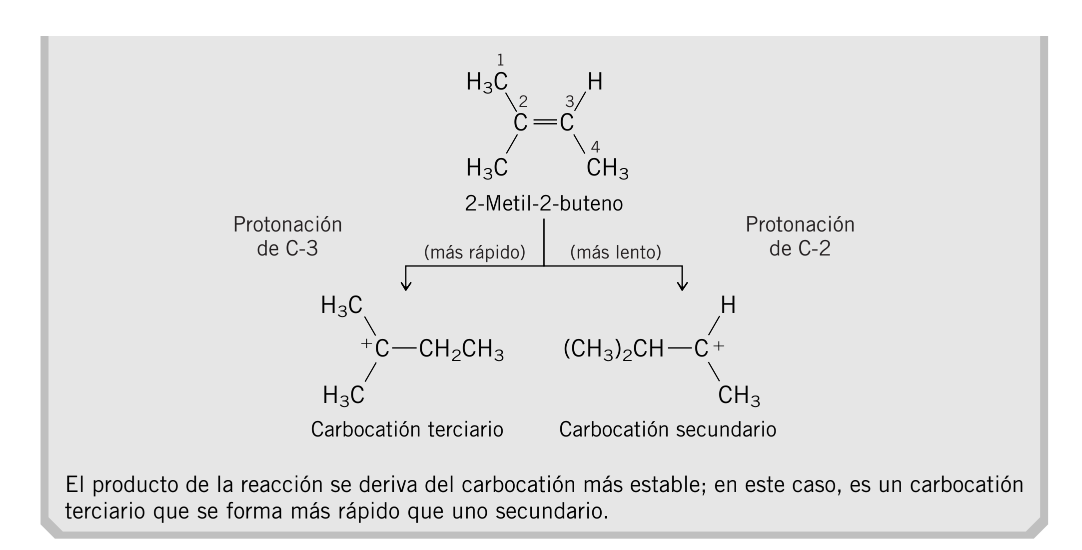
Según el postulado de Hammond, el estado de transición para la protonación del enlace doble tiene mucho del carácter de un carbocatión, y la energía de activación para la formación del carbocatión más estable (secundario) es menor que para la formación del menos estable (primario). En la figura 6.4 se ilustran estos dos modos de adición. Ambos carbocationes son capturados con rapidez por X^- para formar un halogenuro de alquilo, el producto principal es el que se deriva del carbocatión que se forma más rápido. La diferencia de energía entre un carbocatión primario y uno secundario es muy grande y sus velocidades de formación tan diferentes que, en esencia, todo el producto se deriva del carbocatión secundario.

En la figura 6.5 se enfocan los orbitales implicados y se muestra cómo los electrones π del enlace doble se mueven en la dirección que genera el más estable de los dos carbocationes posibles.

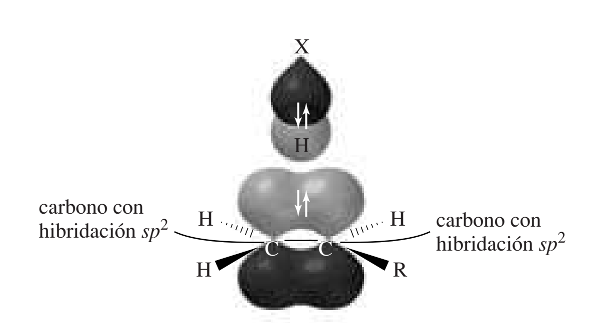
PROBLEMA 6.5

Dé una forma estructural para el carbocatión intermediario que conduce al producto principal en cada una de las reacciones del problema 6.4.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La protonación del enlace doble del 2-metil-2-buteno puede formar un carbocatión terciario o un carbocatión secundario.

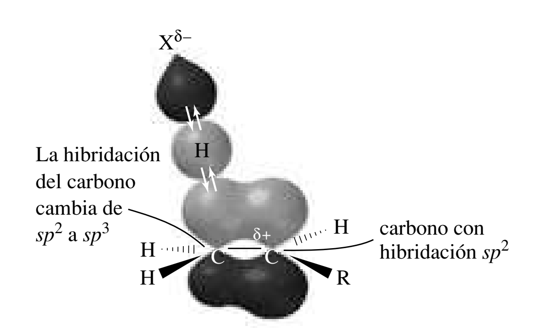


El producto de la reacción se deriva del carbocatión más estable; en este caso, es un carbocatión terciario que se forma más rápido que uno secundario.

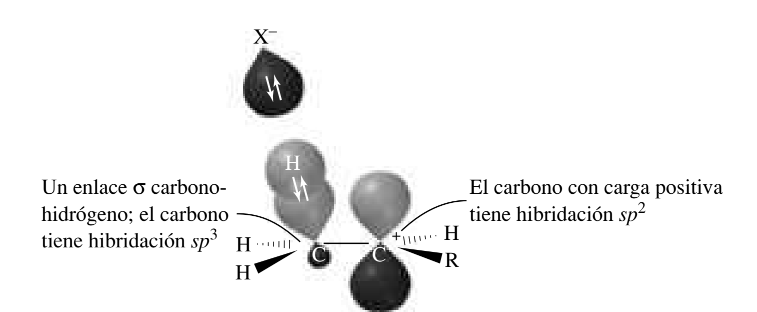


a) El halogenuro de hidrógeno (HX) y el alqueno ($H_2C{=}CHR$) se aproximan entre sí. El electrófilo es el halogenuro de hidrógeno, y el sitio de ataque electrofílico es el orbital que contiene los electrones π del enlace doble.

FIGURA 6.5 Movimiento de electrones e interacciones orbitales en la transferencia de un protón de un halogenuro de hidrógeno a un alqueno del tipo $H_2C{=}CHR$.



b) Los electrones fluyen del orbital π del alqueno al halogenuro de hidrógeno. Los electrones π se mueven en la dirección que genera una carga positiva parcial en el átomo de carbono que lleva el grupo alquilo liberador de electrones (R). El enlace hidrógeno-halógeno se rompe parcialmente y un enlace σ C—H se forma parcialmente en el estado de transición.



c) La pérdida del ion halogenuro (X^-) del halogenuro de hidrógeno y la formación del enlace σ C—H completan la formación del carbocatión intermediario más estable $CH_3\overset{+}{C}HR$.

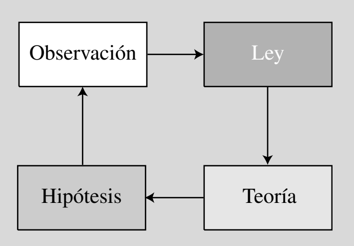
Reglas, leyes, teorías y el método científico

Como se acaba de ver, la regla de Markovnikov puede expresarse en dos formas:

1. Cuando un halogenuro de hidrógeno se adiciona a un alqueno, el hidrógeno se adiciona al carbono del alqueno que tiene el mayor número de hidrógenos unidos a él, y el halógeno al carbono que tiene menos hidrógenos.
2. Cuando un halogenuro de hidrógeno se adiciona a un alqueno, ocurre la protonación del enlace doble en la dirección que forma el carbocatión más estable.

El primero de estos enunciados se aproxima a la forma en que Vladimir Markovnikov la expresó en 1870; la segunda es la que se enuncia por lo general en la actualidad. Estos dos enunciados difieren en una forma importante; una forma que se relaciona con el *método científico.*

El método científico es lo que define a la ciencia. El método científico tiene cuatro elementos principales: observación, ley, teoría e hipótesis.



La mayoría de las *observaciones* en química provienen de experimentos. Si se realizan suficientes experimentos puede observarse un patrón que se repite. Una *ley* es una descripción matemática (la ley de gravedad) o verbal (la ley de la disminución de beneficios) de ese patrón. Establecer una ley puede conducir a la formulación de una *regla* que permite predecir los resultados de experimentos futuros. Esto es la versión de 1870 de la regla de Markovnikov: un enunciado basado en observaciones experimentales que tiene valor predictivo.

Una *teoría* es la mejor interpretación de por qué suceden las cosas en la forma como se presentan. La versión moderna de la regla de Markovnikov, la cual se basa en el razonamiento del mecanismo y en la estabilidad del carbocatión, replantea la regla en términos de ideas teóricas. Los mecanismos, y las explicaciones basadas en ellos, pertenecen a la parte teórica del método científico.

Es importante recordar que nunca se puede demostrar que una teoría es correcta. Sólo puede demostrarse que es incorrecta, incompleta o inadecuada. Por esto, las teorías siempre se están probando y refinando. Tan importante como cualquier otra parte del método científico es la *hipótesis comprobable*. Una vez que se propone una teoría, se diseñan experimentos para probar su validez. Si los resultados que se obtienen son consistentes con la teoría, se fortalece la validez de ésta. Si los resultados son conflictivos, la teoría es defectuosa y debe modificarse. En la sección 6.7 se describen algunas observaciones que apoyan la teoría de que los carbocationes son intermediarios en la adición de los halogenuros de hidrógeno a los alquenos.

En general, los sustituyentes alquilo incrementan la reactividad de un enlace doble hacia la adición electrofílica. Los grupos alquilo son liberadores de electrones, y cuanto más *rico en electrones* es un enlace doble, mejor puede compartir sus electrones π con un electrófilo. Esto apoya, junto con la regioselectividad observada de la adición, la idea de que la formación de carbocationes, más que la captura del carbocatión, es determinante de la velocidad.

6.7 REARREGLOS DE LOS CARBOCATIONES EN LA ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A ALQUENOS

La idea de que los carbocationes son intermediarios en la adición de halogenuros de hidrógeno a alquenos se fortalece por el hecho de que en ocasiones ocurren rearreglos. Por ejemplo, se espera que la reacción de cloruro de hidrógeno con 3-metil-1-buteno produzca 2-cloro-3-metilbutano. En cambio, resulta una mezcla de 2-cloro-3-metilbutano y 2-cloro-2-metilbutano.

$$H_2C{=}CHCH(CH_3)_2 \xrightarrow[0°C]{HCl} CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH(CH_3)_2 + CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}(CH_3)_2$$

3-Metil-1-buteno — 2-Cloro-3-metilbutano (40%) — 2-Cloro-2-metilbutano (60%)

La adición comienza en la forma usual, por la protonación del enlace doble para formar, en este caso, un carbocatión secundario. Este carbocatión puede ser capturado por el cloruro para formar 2-cloro-3-metilbutano (40%) o puede rearreglarse por medio de un desplazamiento de hidruro para formar un carbocatión terciario. El carbocatión terciario reacciona con el ion cloruro para formar 2-cloro-2-metilbutano (60%).

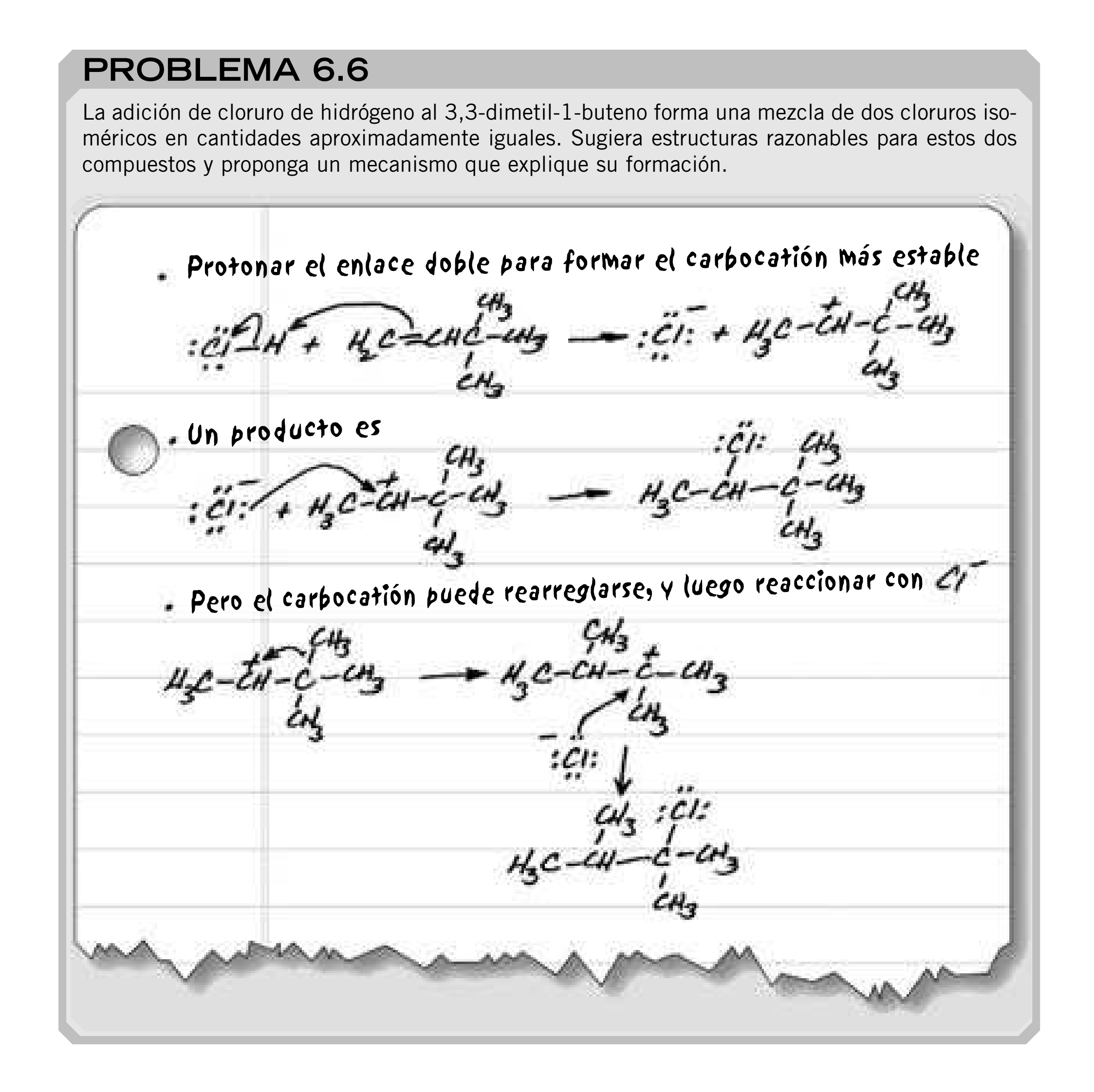
$$CH_3\overset{+}{C}H-\underset{\substack{|\\H}}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{desplazamiento de hidruro}} CH_3\underset{\substack{|\\H}}{C}H-\overset{+}{C}(CH_3)_2$$

Catión 1,2-dimetilpropilo (secundario) — Catión 1,1-dimetilpropilo (terciario)

Los rendimientos similares de los dos productos de cloruro de alquilo indican que la velocidad de ataque por el cloruro al carbocatión secundario y la velocidad de rearreglo deben ser muy similares.

PROBLEMA 6.6

La adición de cloruro de hidrógeno al 3,3-dimetil-1-buteno forma una mezcla de dos cloruros isoméricos en cantidades aproximadamente iguales. Sugiera estructuras razonables para estos dos compuestos y proponga un mecanismo que explique su formación.



6.8 ADICIÓN POR RADICALES LIBRES DE BROMURO DE HIDRÓGENO A ALQUENOS

Durante mucho tiempo la regioselectividad de la adición de bromuro de hidrógeno a alquenos fue impredecible. A veces, la adición ocurría de acuerdo con la regla de Markovnikov, pero en otras ocasiones, al parecer bajo las mismas condiciones, ocurría lo opuesto a la regla de Mar-

La adición opuesta a la regla de Markovnikov a veces de denomina “adición antiMarkovnikov”.

kovnikov. En 1929, Morris S. Kharasch y sus estudiantes en la Universidad de Chicago iniciaron una investigación sistemática de este enigma. Después de cientos de experimentos, Kharasch concluyó que la adición ocurría opuesta a la regla de Markovnikov cuando peróxidos, es decir, compuestos orgánicos del tipo ROOR, estaban presentes en la mezcla de reacción. Él y sus colegas encontraron, por ejemplo, que el 1-buteno purificado con cuidado reaccionaba con bromuro de hidrógeno para formar sólo 2-bromobutano, el producto esperado con base en la regla de Markovnikov.

$$H_2C{=}CHCH_2CH_3 + HBr \xrightarrow[\text{peróxidos}]{\text{sin}} CH_3\underset{\substack{|\\ Br}}{C}HCH_2CH_3$$

1-Buteno — Bromuro de hidrógeno — 2-Bromobutano (producto único; rendimiento 90%)

Por otra parte, cuando se realizaba la misma reacción en presencia de un peróxido agregado, sólo se formaba 1-bromobutano.

$$H_2C{=}CHCH_2CH_3 + HBr \xrightarrow{\text{peróxidos}} BrCH_2CH_2CH_2CH_3$$

1-Buteno — Bromuro de hidrógeno — 1-Bromobutano (producto único; rendimiento 95%)

Kharasch llamó a esto el **efecto peróxido** y demostró que podía ocurrir aun si los peróxidos no se agregaban en forma deliberada a la mezcla de reacción. A menos que los alquenos sean protegidos del oxígeno atmosférico, se contaminan con pequeñas cantidades de hidroperóxidos de alquilo, compuestos del tipo ROOH. Estos hidroperóxidos de alquilo actúan en la misma forma que los peróxidos agregados en forma deliberada, promoviendo la adición en la dirección opuesta a la predicha por la regla de Markovnikov.

PROBLEMA 6.7

Los primeros estudios de Kharasch en esta área los llevó a cabo en colaboración con el estudiante graduado Frank R. Mayo. Mayo realizó más de 400 experimentos en los que el bromuro de alilo (3-bromo-1-propeno) fue tratado con bromuro de hidrógeno bajo una variedad de condiciones, y determinó la distribución de los productos “normales” y “anormales” formados durante la reacción. Dos productos se formaron. ¿Cuáles fueron? ¿Cuál es el producto de la adición de acuerdo con la regla de Markovnikov? ¿Cuál corresponde a la adición opuesta a la regla?

Kharasch propuso que puede adicionarse el bromuro de hidrógeno a los alquenos por dos mecanismos diferentes, ambos regioespecíficos. El primer mecanismo es la adición electrofílica y sigue la regla de Markovnikov.

El segundo mecanismo se sigue cuando la adición ocurre opuesta a la regla de Markovnikov. A diferencia de la adición electrofílica por medio de un carbocatión intermediario, este mecanismo alternativo es una reacción en cadena que implica como intermediarios radicales libres. Se presenta en el mecanismo 6.3.

Los peróxidos son *iniciadores*; no son incorporados en el producto, pero actúan como una fuente de radicales necesaria para conseguir que se inicie la reacción en cadena. El enlace oxígeno-oxígeno de un peróxido es relativamente débil, y la adición por radicales libres del bromuro de hidrógeno a los alquenos comienza cuando una molécula de peróxido se separa, formando dos radicales alcoxi. Esto se describe en el paso 1 del mecanismo 6.3. Un átomo de bromo se genera en el paso 2 cuando uno de estos radicales alcoxi sustrae un átomo de hidrógeno del bromuro de hidrógeno. Una vez que un átomo de bromo está disponible, comienza la fase de propagación de la reacción en cadena. En la fase de propagación, como se muestra en el paso 3, un átomo de bromo se adiciona al alqueno en la dirección que produce el radical alquilo más estable.

MECANISMO 6.3 Adición por radicales libres de bromuro de hidrógeno a 1-buteno

La reacción total:

$$\underset{\text{1-Buteno}}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{HBr} \xrightarrow[\text{luz o calor}]{\text{ROOR}} \underset{\text{1-Bromobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br}$$

El mecanismo:

a) Iniciación

Paso 1: Disociación de un peróxido en dos radicales alcoxi:

$$\underset{\text{Peróxido}}{R\ddot{O}:\ddot{O}R} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{luz o}} \underset{\text{Dos radicales alcoxi}}{R\ddot{O}\cdot + \cdot\ddot{O}R}$$

Paso 2: Sustracción del átomo de hidrógeno del bromuro de hidrógeno por un radical alcoxi:

$$\underset{\text{Radical alcoxi}}{R\ddot{O}\cdot} \quad \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{H:\ddot{Br}:} \longrightarrow \underset{\text{Alcohol}}{R\ddot{O}{-}H} + \underset{\text{Átomo de bromo}}{\cdot\ddot{Br}:}$$

b) Propagación en cadena

Paso 3: Adición de un átomo de bromo al alqueno:

$$\underset{\text{1-Buteno}}{CH_3CH_2CH{=}CH_2} \quad \underset{\text{Átomo de bromo}}{\cdot\ddot{Br}:} \longrightarrow \underset{\text{Radical 1-(bromometil)propilo}}{CH_3CH_2\dot{C}H{-}CH_2{-}\ddot{Br}:}$$

Paso 4: Sustracción de un átomo de hidrógeno del bromuro de hidrógeno por el radical libre formado en el paso 3:

$$\underset{\text{Radical 1-(bromometil)propilo}}{CH_3CH_2\dot{C}H{-}CH_2Br} \quad \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{H:\ddot{Br}:} \longrightarrow \underset{\text{1-Bromobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + \underset{\text{Átomo de bromo}}{\cdot\ddot{Br}:}$$

La adición de un átomo de bromo a C-1 forma un radical alquilo secundario.

$$\overset{4}{C}H_3\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H{=}\overset{1}{C}H_2 \quad \cdot\ddot{Br}: \longrightarrow CH_3CH_2\dot{C}H{-}CH_2(:\ddot{Br}:)$$

Radical alquilo secundario

La adición de un átomo de bromo a C-2 forma un radical alquilo primario.

$$\overset{4}{C}H_3\overset{3}{C}H_2\overset{2}{C}H{=}\overset{1}{C}H_2 \quad \cdot\ddot{Br}: \longrightarrow CH_3CH_2CH(:\ddot{Br}:){-}\dot{C}H_2$$

Radical alquilo primario

Un radical alquilo secundario es más estable que un radical primario y se forma más rápido. El bromo se adiciona al C-1 del 1-buteno más rápido de lo que se adiciona a C-2. Una vez que el átomo de bromo se ha adicionado al enlace doble, la regioselectividad de la adición está establecida. Entonces el radical alquilo sustrae un átomo de hidrógeno del bromuro de hidrógeno para formar el producto bromuro de alquilo, como se muestra en el paso 4 del mecanismo 6.3. Los pasos 3 y 4 propagan la cadena, haciendo del 1-bromobutano el producto principal.

La regioselectividad de la adición del HBr a alquenos bajo condiciones normales (adición electrofílica) es controlada por la tendencia de un *protón* a adicionarse al enlace doble a modo

de producir el *carbocatión* más estable. Bajo condiciones de radicales libres la regioselectividad es regida por la adición de un *átomo de bromo* para formar el *radical alquilo* más estable.

La adición por radicales libres de bromuro de hidrógeno al enlace doble también puede iniciarse en forma fotoquímica, ya sea con o sin peróxidos agregados.

$$\text{C}_5\text{H}_8{=}\text{CH}_2 + \text{HBr} \xrightarrow{h\nu} \text{C}_5\text{H}_8(\text{H})\text{CH}_2\text{Br}$$

Metilenociclopentano — Bromuro de hidrógeno — (Bromometil)ciclopentano (60%)

Entre los halogenuros de hidrógeno, sólo el bromuro de hidrógeno reacciona con alquenos por ambos mecanismos de adición, electrofílica y por radicales libres. El yoduro de hidrógeno y el cloruro de hidrógeno siempre se adicionan a los alquenos por adición electrofílica y siguen la regla de Markovnikov. El bromuro de hidrógeno por lo normal reacciona por adición electrofílica, pero si están presentes peróxidos o si la reacción es iniciada en forma fotoquímica, se sigue el mecanismo por radicales libres.

PROBLEMA 6.8

Dé el producto orgánico principal que se forma cuando el bromuro de hidrógeno reacciona con cada uno de los alquenos en el problema 6.4 en ausencia y presencia de peróxidos.

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La adición de bromuro de hidrógeno en ausencia de peróxidos exhibe una regioselectividad igual que la adición de cloruro de hidrógeno; se sigue la regla de Markovnikov.

$$(H_3C)_2C{=}C(H)CH_3 + HBr \xrightarrow{\text{sin peróxidos}} H_3C{-}C(CH_3)(Br){-}CH_2CH_3$$

2-Metil-2-buteno — Bromuro de hidrógeno — 2-Bromo-2-metilbutano

Bajo condiciones de radicales libres en presencia de peróxidos, la adición tiene lugar con una regioselectividad opuesta a la de la regla de Markovnikov.

$$(H_3C)_2C{=}C(H)CH_3 + HBr \xrightarrow{\text{peróxidos}} H_3C{-}C(CH_3)(H){-}CH(Br)CH_3$$

2-Metil-2-buteno — Bromuro de hidrógeno — 2-Bromo-3-metilbutano

Aunque la posibilidad de tener disponibles dos rutas de reacción diferentes para un alqueno y un bromuro de hidrógeno puede parecer complicado, es una ventaja en la síntesis orgánica. A partir de un alqueno sencillo puede prepararse cualquiera de dos bromuros de alquilo diferentes, con control de la regioselectividad, con sólo elegir las condiciones de reacción que favorecen la adición electrofílica o la adición por radicales libres del bromuro de hidrógeno.

6.9 ADICIÓN DE ÁCIDO SULFÚRICO A ALQUENOS

Otros ácidos diferentes a los halogenuros de hidrógeno también se adicionan al enlace carbono-carbono de los alquenos. El ácido sulfúrico concentrado, por ejemplo, reacciona con ciertos alquenos para formar hidrógeno sulfatos de alquilo.

$$\text{C}{=}\text{C} + \text{H}{-}\text{OSO}_2\text{OH} \longrightarrow \text{H}{-}\text{C}{-}\text{C}{-}\text{OSO}_2\text{OH}$$

Alqueno — Ácido sulfúrico — Hidrógeno sulfato de alquilo

MECANISMO 6.4 Adición de ácido sulfúrico al propeno

La reacción total:

$$CH_3CH{=}CH_2 + HOSO_2OH \longrightarrow (CH_3)_2CHOSO_2OH$$

Propeno — Ácido sulfúrico — Hidrógeno sulfato isopropilo

El mecanismo:

Paso 1: Protonación del enlace doble carbono-carbono en la dirección que conduce al carbocatión más estable:

$$CH_3CH{=}CH_2 + H{-}\ddot{O}SO_2OH \xrightarrow[\text{}]{\text{lento}} CH_3\overset{+}{C}HCH_3 + {}^{-}{:}\ddot{O}SO_2OH$$

Propeno — Ácido sulfúrico — Catión isopropilo — Ion hidrógeno sulfato

Paso 2: Combinación carbocatión-anión:

$$CH_3\overset{+}{C}HCH_3 + {}^{-}{:}\ddot{O}SO_2OH \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3CH(\ddot{O}SO_2OH)CH_3$$

Catión isopropilo — Ion hidrógeno sulfato — Hidrógeno sulfato de isopropilo

Observe en el siguiente ejemplo que un protón se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos, y el anión hidrógeno sulfato ($^{-}OSO_2OH$) se adiciona al carbono que tiene menos hidrógenos.

$$CH_3CH{=}CH_2 + HOSO_2OH \longrightarrow CH_3CH(OSO_2OH)CH_3$$

Propeno — Ácido sulfúrico — Hidrógeno sulfato de isopropilo

Se obedece la regla de Markovnikov debido a que el mecanismo de adición del ácido sulfúrico a alquenos, ilustrado para el caso del propeno en el mecanismo 6.4, es análogo al descrito antes para la adición electrofílica de los halogenuros de hidrógeno.

Los hidrógenos sulfatos de alquilo pueden convertirse en alcoholes al calentarlos con agua. Esto se llama **hidrólisis**, debido a que un enlace se rompe por reacción con agua. Es el enlace oxígeno-azufre el que se rompe cuando un hidrógeno sulfato de alquilo experimenta la hidrólisis.

La ruptura ocurre aquí durante la hidrólisis

$$H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}O{-}SO_2OH + H_2O \xrightarrow{\text{calor}} H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH + HOSO_2OH$$

Hidrógeno sulfato de alquilo — Agua — Alcohol — Ácido sulfúrico

La combinación de adición de ácido sulfúrico al propeno, seguida por la hidrólisis del hidrógeno sulfato de isopropilo resultante, es el método principal por el que se preparan más de 10^9 lb de alcohol isopropílico cada año en Estados Unidos.

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH(OSO_2OH)CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O} CH_3CH(OH)CH_3$$

Propeno — Hidrógeno sulfato de isopropilo — Alcohol isopropílico

Se dice que el propeno ha experimentado **hidratación**. En general, un H y un OH se han adicionado al enlace doble carbono-carbono. De la misma manera, se ha preparado ciclohexanol por hidratación de ciclohexeno:

Es conveniente en transformaciones sintéticas que implican más de un solo paso enlistar todos los reactivos en una sola flecha. Los pasos sintéticos individuales se indican con números. La numeración de los pasos individuales es esencial para evitar la implicación de que todo se agrega a la mezcla de reacción al mismo tiempo.

$$\text{Ciclohexeno} \xrightarrow[\text{2. } H_2O,\ \text{calor}]{\text{1. } H_2SO_4} \text{Ciclohexanol (75\%)}$$

PROBLEMA 6.9

Escriba una fórmula estructural para el compuesto que se forma por adición electrofílica de ácido sulfúrico al ciclohexeno (paso 1 en la transformación de dos pasos mostrada en la ecuación anterior).

Sin embargo, la hidratación de alquenos por este método se limita a alquenos monosustituidos y alquenos disustituidos del tipo RCH═CHR. Los alquenos disustituidos del tipo $R_2C{=}CH_2$, junto con los alquenos trisustituidos y tetrasustituidos, no forman hidrógeno sulfatos de alquilo bajo estas condiciones, pero, en cambio, reaccionan en una forma más complicada con ácido sulfúrico concentrado (lo que se expondrá en la sección 6.22).

6.10 HIDRATACIÓN DE ALQUENOS CATALIZADA POR ÁCIDOS

Otro método para la hidratación de alquenos es por reacción con agua bajo condiciones de catálisis ácida.

$$\underset{\text{Alqueno}}{>C{=}C<} + \underset{\text{Agua}}{HOH} \xrightarrow{H^+} \underset{\text{Alcohol}}{H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH}$$

A diferencia de la adición de ácido sulfúrico concentrado para formar hidrógeno sulfatos de alquilo, esta reacción se lleva a cabo en un medio de *ácido diluido*. Con frecuencia se usa una solución agua/ácido sulfúrico al 50%, produciendo el alcohol en forma directa sin la necesidad de un paso de hidrólisis separado. Se sigue la regla de Markovnikov:

En la página 396 del ejemplar de marzo de 2000 de *Journal of Chemical Education* se esbozan algunos ejercicios de modelado molecular concernientes a la regioselectividad de la hidratación de alquenos.

$$\underset{\text{2-Metil-2-buteno}}{(H_3C)_2C{=}CH(CH_3)} \xrightarrow{50\%\ H_2SO_4/H_2O} \underset{\text{2-Metil-2-butanol (90\%)}}{H_3C{-}C(CH_3)(OH){-}CH_2CH_3}$$

$$\text{Metilenociclobutano} \xrightarrow{50\%\ H_2SO_4/H_2O} \text{1-Metilciclobutanol (80\%)}$$

El mecanismo 6.5 extiende los principios generales de la adición electrofílica a la hidratación catalizada por ácidos. En el primer paso del mecanismo, el protón que se transfiere al 2-metilpropeno forma un catión *ter*-butilo. Esto sigue en el paso 2 por la reacción del carbocatión con una molécula de agua que actúa como un nucleófilo. El ion alquiloxonio formado en este paso es tan sólo el ácido conjugado del alcohol *ter*-butílico. La desprotonación del ion alquiloxonio en el paso 3 produce el alcohol y regenera al catalizador ácido.

MECANISMO 6.5 Hidratación del 2-metilpropeno catalizada por ácido

La reacción total:

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H_3O^+} (CH_3)_3COH$$

2-Metilpropeno; Agua; Alcohol *ter*-butílico

El mecanismo:

Paso 1: Protonación del enlace doble carbono-carbono en la dirección que conduce al carbocatión más estable:

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 + H{-}\overset{+}{O}H_2 \underset{}{\overset{\text{lento}}{\rightleftharpoons}} (H_3C)_2\overset{+}{C}{-}CH_3 + :\!OH_2$$

2-Metilpropeno; Ion hidronio; Catión *ter*-butilo; Agua

Paso 2: El agua actúa como un nucleófilo para capturar el catión *ter*-butilo:

$$(H_3C)_2\overset{+}{C}{-}CH_3 + :\!OH_2 \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} H_3C{-}C(CH_3)_2{-}\overset{+}{O}H_2$$

Catión *ter*-butilo; Agua; Ion *ter*-butiloxonio

Paso 3: Desprotonación del ion *ter*-butiloxonio. El agua actúa como una base de Brønsted:

$$H_3C{-}C(CH_3)_2{-}\overset{+}{O}H_2 + :\!OH_2 \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} H_3C{-}C(CH_3)_2{-}\ddot{O}H + H{-}\overset{+}{O}H_2$$

Ion *ter*-butiloxonio; Agua; Alcohol *ter*-butílico; Ion hidronio

PROBLEMA 6.10

En lugar del proceso de tres pasos del mecanismo 6.5, podría considerarse el siguiente de dos pasos:

1. $(CH_3)_2C{=}CH_2 + H_3O^+ \xrightarrow{\text{lento}} (CH_3)_3C^+ + H_2O$
2. $(CH_3)_3C^+ + HO^- \xrightarrow{\text{rápido}} (CH_3)_3COH$

¡Este mecanismo no puede ser correcto! ¿Cuál es el error fundamental?

La noción de que la formación del carbocatión es determinante de la velocidad se deriva de experiencias previas y de observar cómo es afectada la velocidad de la reacción por la estructura del alqueno. La tabla 6.2 contiene algunos datos que muestran que los alquenos que producen carbocationes relativamente estables reaccionan más rápido que aquellos que producen carbocationes menos estables. La protonación del etileno, el alqueno menos reactivo en la

TABLA 6.2 Velocidades relativas de la hidratación de algunos alquenos representativos catalizada por ácidos

Alqueno	Fórmula estructural	Velocidad relativa de la hidratación catalizada por ácidos*
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	1.0
Propeno	$CH_3CH{=}CH_2$	1.6×10^6
2-Metilpropeno	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	2.5×10^{11}

*En agua, 25°C.

tabla, produce un carbocatión primario; la protonación del 2-metilpropeno, el más reactivo en la tabla, produce un carbocatión terciario. Como se ha visto en otras ocasiones, cuanto más estable es el carbocatión, más rápida es su velocidad de formación.

PROBLEMA 6.11

Las velocidades de hidratación de los dos alquenos mostrados difieren por un factor de más de 7 000 a 25°C. ¿Cuál isómero es el más reactivo? ¿Por qué?

trans-ciclopropil—$CH{=}CHCH_3$ y ciclopropil—$C(CH_3){=}CH_2$

Puede haberse notado que la hidratación de un alqueno catalizada por ácidos y la deshidratación de un alcohol catalizada por ácidos son inversas entre sí. Por ejemplo:

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2O \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} (CH_3)_3COH$$

2-Metilpropeno — Agua — Alcohol *ter*-butílico

Un principio importante, llamado **reversibilidad microscópica**, conecta los mecanismos de las reacciones hacia adelante e inversa. Establece que *en cualquier equilibrio, la secuencia de intermediarios y estados de transición encontrados conforme los reactivos se convierten en productos en una dirección, también debe encontrarse, y, en el orden precisamente inverso, en la dirección opuesta*. Así como la reacción es reversible con respecto a los reactivos y los productos, cada incremento diminuto en el progreso de la ruta del mecanismo es reversible. Una vez que se conoce el mecanismo para la reacción hacia adelante, también se conocen los intermediarios y los estados de transición para su inverso. En particular, el mecanismo de tres pasos para la deshidratación del 2-metilpropeno catalizada por ácidos mostrado en el mecanismo 6.5 es el inverso de aquél para la deshidratación del alcohol *ter*-butílico catalizada por ácidos mostrado en el mecanismo 5.1.

Es conveniente verificar la afirmación del último enunciado de este párrafo revisando los mecanismos 5.1 (p. 210) y 6.5.

PROBLEMA 6.12

¿La adición electrofílica del cloruro de hidrógeno al 2-metilpropeno es la inversa de la eliminación E1 o E2 del cloruro de *ter*-butilo?

Los mecanismos de reacción ayudan a entender el “cómo” de las reacciones reversibles, pero no el “cuánto”. Para evaluar los factores que influyen en el equilibrio en las reacciones de adición, es necesario expandir algunas ideas que fueron introducidas cuando se expusieron las reacciones ácido-base en el capítulo 1 y el equilibrio conformacional en el capítulo 3.

6.11 TERMODINÁMICA DEL EQUILIBRIO ADICIÓN-ELIMINACIÓN

Se ha visto que tanto las reacciones hacia adelante como las inversas representadas por el equilibrio hidratación-deshidratación son métodos sintéticos útiles.

$$>C{=}C< + H_2O \overset{H^+}{\rightleftharpoons} H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH$$

Alqueno — Agua — Alcohol

Se pueden preparar alcoholes a partir de alquenos, y alquenos a partir de alcoholes, pero ¿cómo se controla la posición de equilibrio a fin de maximizar la producción del compuesto que se desea?

El razonamiento cualitativo expresado en el **principio de Le Châtelier** es una guía útil: *un sistema en equilibrio se ajusta a modo de minimizar cualquier tensión aplicada a él*. Para los equilibrios hidratación-deshidratación, el factor de tensión clave es la concentración del agua.

Agregar agua a una mezcla en equilibrio hidratación-deshidratación causa que el sistema responda consumiendo el agua. Más alqueno es convertido en alcohol, y la posición del equilibrio se desplaza a la derecha. Cuando se prepara un alcohol a partir de un alqueno, se usa un medio de reacción en el que la concentración molar del agua es alta; ácido sulfúrico diluido, por ejemplo.

Por otra parte, se favorece la formación de alquenos cuando la concentración de agua se mantiene baja. El sistema responde a la ausencia de agua causando que más moléculas de alcohol se deshidraten, formando más alqueno. La cantidad de agua en la mezcla de reacción se mantiene baja usando ácidos concentrados como catalizadores. Destilar la mezcla de reacción es un medio efectivo de eliminar agua a medida que se forma, causando que el equilibrio se desplace a la izquierda. Si el alqueno hierve a temperatura baja, éste también puede eliminarse por destilación. Esto ofrece el beneficio adicional de proteger el alqueno de la isomerización catalizada por ácidos después que se forma.

PROBLEMA 6.13

Se estudió la fase hacia adelante de la reacción

$$(CH_3)_3COH \ + \ HCl \ \rightleftharpoons \ (CH_3)_3CCl \ + \ H_2O$$

en la sección 4.8 y se estudiará su inversa en la sección 8.6. ¿Cuál proporcionaría una conversión más completa de un mol de alcohol *ter*-butílico en cloruro de *ter*-butilo, una solución concentrada o una diluida que contenga 1 mol de HCl en agua? Explique.

El principio de Le Châtelier ayuda a predecir de manera cualitativa cómo responderá un equilibrio a cambios en las condiciones experimentales. Para una comprensión cuantitativa, es necesario examinar las reacciones desde la perspectiva de la termodinámica.

A temperatura y presión constante, la dirección en que procede una reacción, es decir, la dirección en que es **espontánea**, es aquella que conduce a una disminución en la energía libre (G)

$$\Delta G = G_{\text{productos}} - G_{\text{reactivos}} \qquad \text{espontánea cuando } \Delta G < 0$$

La energía libre también se llama "energía libre Gibbs". El término oficial es **energía de Gibbs,** en honor al físico estadounidense del siglo XIX J. Willard Gibbs.

La energía libre de los reactivos y productos depende de cuáles son y cuánto de cada uno está presente. El signo de G siempre es positivo, pero ΔG puede ser positivo o negativo. Si sólo los reactivos están presentes al principio, $G_{\text{reactivos}}$ tiene algún valor pero $G_{\text{productos}}$ es cero; por consiguiente, ΔG es negativo y la reacción es espontánea en la dirección escrita. Conforme procede la reacción, $G_{\text{reactivos}}$ disminuye mientras $G_{\text{productos}}$ aumenta hasta que ambos son iguales y $\Delta G = 0$. En este punto el sistema está en equilibrio. Tanto las reacciones hacia adelante como las inversas continúan teniendo lugar, pero a velocidades iguales.

Debido a que las reacciones se realizan bajo una variedad de condiciones, es conveniente definir un *estado estándar* para las sustancias y las condiciones experimentales. El estado estándar es la forma (sólido, líquido o gas) de la sustancia pura a una presión de 1 atm. Para sustancias en solución acuosa, la concentración del estado estándar es 1 M. Los valores del estado estándar son designados por un superíndice ° que sigue al símbolo termodinámico como en $\Delta G°$.

Para una reacción reversible

$$aA \ + \ bB \ \rightleftharpoons \ cC \ + \ dD$$

la relación entre ΔG y $\Delta G°$ es

$$\Delta G \ = \ \Delta G° \ + \ RT \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

donde $R = 8.314$ J/(mol·K) o 1.99 cal/(mol·K) y T es la temperatura kelvin. En el equilibrio $\Delta G = 0$ y $\frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$ se vuelve la constante de equilibrio K. Sustituyendo estos valores en la ecuación anterior y rearreglándola, se obtiene

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

Las reacciones para las que el signo de ΔG° es negativo son **exergónicas**; aquellas para las que ΔG° es positivo son **endergónicas**. Las reacciones exergónicas tienen una constante de equilibrio mayor que 1; las reacciones endergónicas tienen constantes de equilibrio menores que 1.

La energía libre tiene tanto un componente de entalpía (H) como uno de entropía (S).

$$G = H - TS$$

A temperatura constante, $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$

Para la hidratación del 2-metilpropeno, los valores termodinámicos del estado estándar se dan al lado de la ecuación.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2(g) + H_2O(\ell) \rightleftharpoons (CH_3)_3COH(\ell)$$

$\Delta G^\circ = -5.4$ kJ (-1.3 kcal) Exergónica

$\Delta H^\circ = -52.7$ kJ (-12.6 kcal) Exotérmica

$\Delta S^\circ = -0.16$ kJ/K (-0.038 kcal/K) La entropía disminuye

El signo negativo para ΔG° indica que la reacción es exergónica. De la relación

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

se puede calcular la constante de equilibrio a 25°C como $K = 9$.

PROBLEMA 6.14

Se puede calcular la constante de equilibrio para la deshidratación de $(CH_3)_3COH$ (la inversa de la reacción anterior) invirtiendo el signo de ΔG° en la expresión $\Delta G^\circ = -RT \ln K$, pero hay una forma más fácil. ¿Sabe cuál es? ¿Cuál es K para la deshidratación de $(CH_3)_3COH$?

El término ΔH° está dominado por la fuerza del enlace. Un signo negativo para ΔH° casi siempre significa que los enlaces son más fuertes en los productos que en los reactivos. Los enlaces más fuertes reducen la energía libre del producto y contribuyen a un ΔG° más negativo. Tal es el caso normal para las reacciones de adición. La hidrogenación, la hidratación y las adiciones de halogenuros de hidrógeno a alquenos, por ejemplo, se caracterizan todas por tener valores negativos de ΔH°.

El término ΔS° es una medida del aumento o disminución en el orden de un sistema. Un sistema más ordenado tiene menos entropía y es menos probable que uno desordenado. Los factores principales que influyen en ΔS° en una reacción química son el número de moles de materia en cada lado de la ecuación balanceada y su estado físico. La fase líquida de una sustancia tiene más entropía (menos orden) que la sólida, y la fase gaseosa tiene mucha más entropía que la líquida. La entropía aumenta cuando más moléculas se forman a expensas de menos, como por ejemplo en las reacciones de eliminación. A la inversa, las reacciones de adición convierten más moléculas en menos y se caracterizan por un signo negativo para ΔS°.

Los signos negativos para ΔH° y ΔS° en reacciones de adición típicas de alquenos causan que la competencia entre adición y eliminación sea en gran medida dependiente de la temperatura. La adición se favorece a temperaturas bajas, la eliminación a temperaturas altas. El equilibrio hidrogenación-deshidrogenación económicamente importante que relaciona al etileno y el etano ilustran esto.

$$\underset{\text{Etileno}}{H_2C{=}CH_2(g)} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2(g)} \rightleftharpoons \underset{\text{Etano}}{CH_3CH_3(g)}$$

La *hidrogenación* de etileno convierte dos moléculas de gas a la izquierda en una molécula de gas a la derecha, lo que lleva a una disminución en la entropía. La hidrogenación es lo bastante exotérmica y $\Delta H°$, sin embargo, lo bastante negativo para que el equilibrio se encuentre muy a la derecha a lo largo de un intervalo de temperatura relativamente amplio.

Temperaturas muy altas, superiores a 750°C, invierten el equilibrio. A estas temperaturas, el término $-T\Delta S°$ en

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

se convierte en tan positivo que al final supera a $\Delta H°$ en magnitud, y el equilibrio cambia a la izquierda. A pesar del hecho de que la *deshidrogenación* es muy endotérmica, miles de millones de libras de etileno se producen cada año por este proceso.

PROBLEMA 6.15

¿La presencia o ausencia de un catalizador como el platino, paladio o níquel finamente divididos afectan a la constante de equilibrio para la conversión etileno-etano?

6.12 HIDROBORACIÓN-OXIDACIÓN DE ALQUENOS

La hidratación catalizada por ácidos convierte los alquenos en alcoholes de acuerdo con la regla de Markovnikov. Con frecuencia, sin embargo, se necesita un alcohol que tenga una estructura que corresponda a la hidratación de un alqueno con una regioselectividad opuesta a la de la regla de Markovnikov. La conversión de 1-deceno a 1-decanol es un ejemplo de dicha transformación.

$$\underset{\text{1-Deceno}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2} \longrightarrow \underset{\text{1-Decanol}}{CH_3(CH_2)_7CH_2CH_2OH}$$

El método sintético usado para lograr esto es uno indirecto conocido como **hidroboración-oxidación**. Fue desarrollado por el profesor Herbert C. Brown y sus colaboradores en la Universidad Purdue como parte de un programa amplio diseñado a la aplicación de reactivos que contienen boro a la síntesis en química orgánica. El número de aplicaciones es tan grande (la hidroboración-oxidación es sólo una de ellas) y el trabajo tan novedoso que Brown recibió en forma conjunta el premio Nobel de Química en 1979.

La **hidroboración** es una reacción en la cual un hidruro de boro, un compuesto del tipo R_2BH, se adiciona a un enlace carbono-carbono. Resultan un enlace carbono-hidrógeno y un enlace carbono-boro.

$$\underset{\text{Alqueno}}{>C{=}C<} + \underset{\text{Hidruro de boro}}{R_2B{-}H} \longrightarrow \underset{\text{Organoborano}}{H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}BR_2}$$

Siguiendo la hidroboración, el organoborano se oxida por tratamiento con peróxido de hidrógeno en base acuosa. Ésta es la etapa de **oxidación** de la secuencia; el peróxido de hidrógeno es el agente oxidante, y el organoborano es convertido en un alcohol.

Con hidróxido de sodio como la base, el boro del alquilborano es convertido en la sal de sodio del ácido bórico soluble en agua y que se elimina con facilidad.

$$\underset{\text{Organoborano}}{H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}BR_2} + \underset{\text{Peróxido de hidrógeno}}{3H_2O_2} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{HO^-} \longrightarrow \underset{\text{Alcohol}}{H{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}\overset{|}{\underset{|}{C}}{-}OH} + \underset{\text{Alcohol}}{2ROH} + \underset{\text{Ion borato}}{B(OH)_4^-}$$

La hidroboración-oxidación conduce a la hidratación general de un alqueno. Se notará, sin embargo, que el agua no es un reactivo. El hidrógeno que se une al carbono proviene del organoborano, y el grupo hidroxilo del peróxido de hidrógeno.

Con esto como introducción, ahora se estudiarán con más detalle los pasos individuales de la hidroboración-oxidación del 1-deceno. Un hidruro de boro que se usa con frecuencia es el *diborano* (B_2H_6). El diborano se adiciona al 1-deceno para formar tridecilborano de acuerdo con la ecuación balanceada:

La *diglima,* mostrada sobre la flecha en la ecuación, es el disolvente en este ejemplo. Diglima proviene de un acrónimo del nombre en inglés del éter dimetílico del *di*etilen*gli*col (*di*ethylene *gly*col di*me*thyl *e*ther) y su estructura es $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.

$$6CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2 + B_2H_6 \xrightarrow{\text{diglima}} 2[CH_3(CH_2)_7CH_2CH_2]_3B$$

1-Deceno Diborano Tridecilborano

Hay una gran tendencia para que el boro se una al carbono menos sustituido del enlace doble. Por tanto, los átomos de hidrógeno del diborano se adicionan a C-2 del 1-deceno, y el boro a C-1. Se cree que esto se debe sobre todo a un efecto estérico, pero la regioselectividad de la adición corresponde a la regla de Markovnikov en el sentido de que el hidrógeno es el átomo polarizado negativamente en un enlace B—H y el boro el polarizado en forma positiva.

La oxidación del tridecilborano forma 1-decanol. El resultado neto es la conversión de un alqueno en un alcohol con una regioselectividad opuesta a la de la hidratación catalizada por ácidos.

$$[CH_3(CH_2)_7CH_2CH_2]_3B \xrightarrow[\text{NaOH}]{H_2O_2} CH_3(CH_2)_7CH_2CH_2OH$$

Tridecilborano 1-Decanol

Se acostumbra combinar las dos etapas, hidroboración y oxidación, en una sola ecuación con las operaciones numeradas en secuencia arriba y abajo de la flecha.

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ HO^-]{\text{1. } B_2H_6,\ \text{diglima}} CH_3(CH_2)_7CH_2CH_2OH$$

1-Deceno 1-Decanol (93%)

$H_3\overset{-}{B}—\overset{+}{O}$ (tetrahidrofurano)

Complejo borano-tetrahidrofurano

Un agente de hidroboración más conveniente es el complejo borano-tetrahidrofurano ($H_3B·THF$). Es muy reactivo, se adiciona a los alquenos en minutos a 0°C, y se usa el tetrahidrofurano como el disolvente.

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ HO^-]{\text{1. } H_3B\cdot THF} (CH_3)_2CHCH(OH)CH_3$$

2-Metil-2-buteno 3-Metil-2-butanol (98%)

Los intermediarios carbocationes no están implicados en la hidroboración-oxidación. La hidratación de enlaces dobles tiene lugar sin rearreglos, incluso en alquenos tan altamente ramificados como el siguiente:

1. B_2H_6, diglima
2. H_2O_2, HO^-

(*E*)-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno → 2,2,5,5-Tetrametil-3-hexanol (82%)

PROBLEMA 6.16

Escriba la estructura del producto orgánico principal obtenido por hidroboración-oxidación de cada uno de los siguientes alquenos:

a) 2-Metilpropeno
b) *cis*-2-Buteno
c) (ciclobutano)$=CH_2$
d) Ciclopenteno
e) 3-Etil-2-penteno
f) 3-Etil-1-penteno

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* En la hidroboración-oxidación el H y el OH son introducidos con una regioselectividad opuesta a la de la regla de Markovnikov. En el caso del 2-metilpropeno, esto conduce a 2-metil-1-propanol como el producto.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2. oxidación}]{\text{1. hidroboración}} (CH_3)_2CH{-}CH_2OH$$

2-Metilpropeno — 2-Metil-1-propanol

El hidrógeno se une al carbono que tiene menos hidrógenos, el hidroxilo al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos.

6.13 ESTEREOQUÍMICA DE LA HIDROBORACIÓN-OXIDACIÓN

Un segundo aspecto de la hidroboración-oxidación tiene relación con su estereoquímica. Como lo ilustra el caso del 1-metilciclopenteno, el H y el OH se adicionan a la misma cara del enlace doble.

CH_3, H — 1. B_2H_6, diglima; 2. H_2O_2, HO^- → CH_3, H, OH, H

1-Metilciclopenteno — *trans*-2-Metilciclopentanol (producto único, rendimiento 86%)

En conjunto, la reacción conduce a la adición syn de H y OH al enlace doble. Este hecho tiene una trascendencia importante en el mecanismo del proceso.

PROBLEMA 6.17

La hidroboración-oxidación del α-pineno (página 240), como la hidrogenación catalítica, es estereoselectiva. La adición tiene lugar en la cara menos impedida del enlace doble, y se produce un solo alcohol con rendimiento alto (89%). Sugiera una estructura razonable para este alcohol.

6.14 MECANISMO DE LA HIDROBORACIÓN-OXIDACIÓN

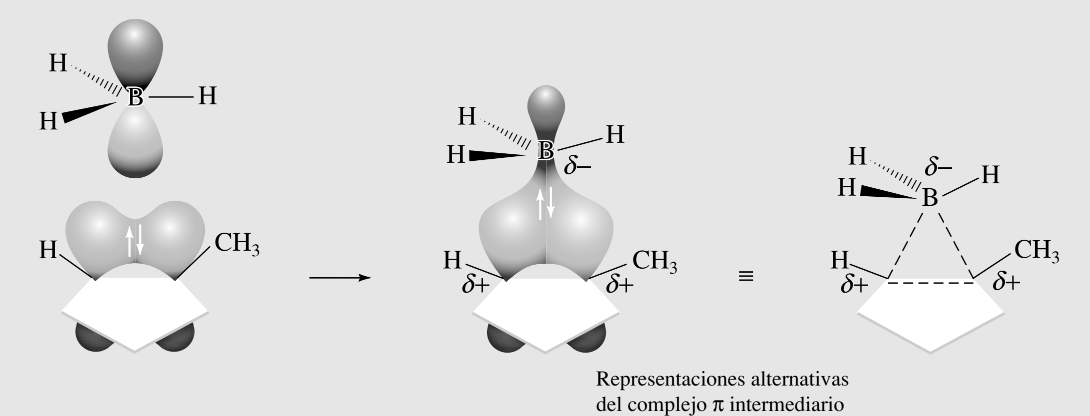
La regioselectividad y la estereoquímica syn de la hidroboración-oxidación, aunadas a un conocimiento de las propiedades químicas de alquenos y boranos, contribuyen a la comprensión del mecanismo de reacción.

Se puede considerar el paso de hidroboración como si implicara al borano (BH_3) para simplificar el análisis del mecanismo. El borano es electrófilo; tiene un orbital 2*p* vacío disponible para aceptar un par de electrones. La fuente de este par de electrones es el enlace π de un alqueno. Se cree, como se muestra en el mecanismo 6.6 para el ejemplo de la hidroboración del 1-metilciclopenteno, que el primer paso produce un intermediario inestable llamado *complejo* π. En este complejo π el boro y los dos átomos de carbono del enlace doble se unen por un *enlace de tres centros-dos electrones*, con lo que se quiere dar a entender que tres átomos comparten dos electrones. Los enlaces de tres centros-dos electrones se encuentran con frecuencia en la química del boro. El complejo π se forma por una transferencia de densidad electrónica del orbital π del alqueno al orbital 2*p* del boro. Esto deja a cada carbono del complejo con una carga positiva pequeña, mientras el boro es ligeramente negativo. El carácter negativo del boro en este intermediario facilita que uno de sus hidrógenos migre con un par de electrones (un desplazamiento de hidruro) del boro al carbono. El estado de transición para este proceso se muestra en el paso 2*a* del mecanismo 6.6; la culminación de la migración en el paso 2*b* produce el alquilborano. De acuerdo con este mecanismo, el enlace carbono-boro y el enlace carbono-hidrógeno se forman en el mismo lado del alqueno. La hidroboración es una adición syn.

El borano (BH_3) no existe como tal bajo condiciones normales de temperatura y presión atmosférica. Dos moléculas de BH_3 se combinan para formar diborano (B_2H_6), el cual es la forma más estable.

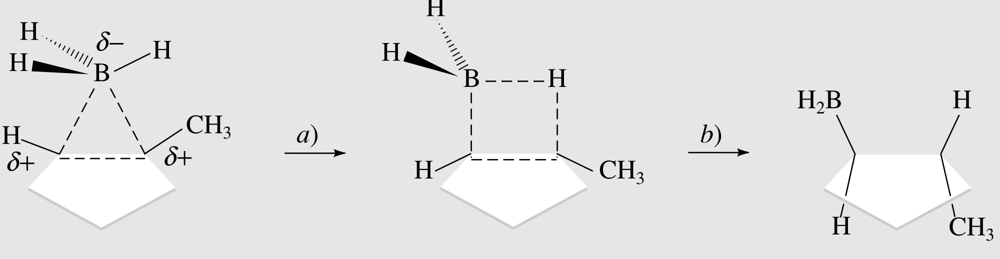
MECANISMO 6.6 Hidroboración del 1-metilciclopenteno

Paso 1: Una molécula de borano (BH_3) ataca al alqueno. Los electrones fluyen del orbital π del alqueno 2*p* del boro. Se forma un complejo π.



Representaciones alternativas del complejo π intermediario

Paso 2: El complejo π se rearregla a un organoborano. El hidrógeno migra del boro al carbono, llevando con él los dos electrones en su enlace al boro.



Estado de transición para la migración de hidruro en el complejo π intermediario

Producto de la adición del borano (BH_3) al 1-metilciclopenteno

La regioselectividad de la adición es consistente con la distribución electrónica en el complejo. El hidrógeno es transferido con un par de electrones al átomo de carbono que puede soportar mejor una carga positiva, es decir, aquel que tiene al grupo metilo.

Los efectos estéricos pueden ser un factor aún más importante en el control de la regioselectividad de la adición. El boro, con sus sustituyentes unidos, es mucho más grande que un átomo de hidrógeno y se une al carbono menos impedido del enlace doble, mientras el hidrógeno se une al carbono más impedido.

El carácter electrofílico del boro es evidente de nuevo cuando se considera la oxidación de los organoboranos. En la fase de oxidación de la secuencia hidroboración-oxidación, como se presenta en el mecanismo 6.7, la base conjugada del peróxido de hidrógeno ataca al boro. Se forma un ion hidroperóxido en la reacción ácido-base en el paso 1 que ataca al boro en el paso 2. El orbital 2*p* vacío del boro hace que sea electrofílico y permite que reactivos nucleofílicos como el HOO^- se adicionen a él.

La combinación de una carga negativa en el boro y el enlace oxígeno-oxígeno débil causa que un grupo alquilo migre del boro al oxígeno en el paso 3. Esta migración del grupo alquilo ocurre con pérdida de un ion hidróxido y es el paso en que se forma el enlace crítico carbono-oxígeno. Lo que es significativo, en especial respecto a la migración del grupo alquilo, es que la orientación estereoquímica del nuevo enlace carbono-oxígeno es la misma que en el enlace carbono-boro original. Esto es crucial para la estereoquímica syn general de la secuencia hidroboración-oxidación. Se dice que la migración del grupo alquilo del boro al oxígeno ha ocurrido con *retención de la configuración* en el carbono. El alcoxiborano intermedia-

MECANISMO 6.7 Oxidación de un organoborano

Paso 1: El peróxido de hidrógeno se convierte en su anión en solución básica:

H—Ö—Ö—H + $^-$:ÖH ⇌ H—Ö—Ö:$^-$ + H—Ö—H

Peróxido de hidrógeno | Ion hidróxido | Ion hidroperóxido | Agua

Paso 2: El anión del peróxido de hidrógeno actúa como un nucleófilo, atacando al boro y formando un enlace oxígeno-boro:

Organoborano intermediario de la hidroboración del 1-metilciclopenteno

Paso 3: El carbono migra del boro al oxígeno, desplazando al ion hidróxido. El carbono migra con el par de electrones del enlace carbono-boro; éstos se convierten en los electrones del enlace carbono-oxígeno:

Estado de transición para la migración del carbono del boro al oxígeno

Alcoxiborano

Paso 4: La hidrólisis rompe el enlace boro-oxígeno, produciendo el alcohol:

Alcoxiborano

trans-2-Metilciclopentanol

+ H_2B—ÖH

rio formado en el paso 3 experimenta la subsiguiente ruptura del enlace oxígeno-boro promovida por una base en el paso 4 para formar como producto el alcohol.

La complejidad del mecanismo de la hidroboración-oxidación contrasta con la simplicidad con que estas reacciones se realizan en forma experimental. Tanto el paso de hidroboración como el de oxidación son reacciones rápidas en extremo y se llevan a cabo a temperatura ambiente con equipo de laboratorio convencional. La facilidad de operación, junto con el hecho

de que la hidroboración-oxidación conduce a la hidratación syn de los alquenos y ocurre con una regioselectividad opuesta a la regla de Markovnikov, hace que este procedimiento sea de gran valor para los químicos sintéticos.

6.15 ADICIÓN DE HALÓGENOS A ALQUENOS

En contraste con la sustitución por radicales libres observada cuando los halógenos reaccionan con *alcanos*, los halógenos por lo normal reaccionan con *alquenos* por adición electrofílica.

$$\text{C}{=}\text{C} \quad + \quad X_2 \longrightarrow X{-}\text{C}{-}\text{C}{-}X$$

Alqueno Halógeno Dihalogenuro vecinal

Al igual que la palabra *vecindad*, *vecinal* se deriva del latín *vicinalis*, y significa "vecino".

Los productos de estas reacciones se llaman dihalogenuros vecinales. Dos sustituyentes, en este caso los halógenos, son vecinales si están unidos a carbonos adyacentes. El halógeno puede ser cloro (Cl_2) o bromo (Br_2), y la adición tiene lugar con rapidez a temperatura ambiente y por debajo de ella, en una variedad de disolventes, incluyendo ácido acético, tetracloruro de carbono, cloroformo y diclorometano.

$$CH_3CH{=}CHCH(CH_3)_2 + Br_2 \xrightarrow[0°C]{CHCl_3} CH_3\underset{\text{Br}}{CH}{-}\underset{\text{Br}}{CH}CH(CH_3)_2$$

4-Metil-2-penteno Bromo 2,3-Dibromo-4-metilpentano (100%)

Por lo general no ocurren rearreglos, lo cual puede significar cualquiera de dos cosas: los carbocationes no son intermediarios o, si lo son, son capturados por un nucleófilo más rápido de lo que se rearreglan. Se verá en la sección 6.17 que el primero de estos enunciados, se cree, es el caso.

La adición de flúor a alquenos es una reacción violenta, difícil de controlar y va acompañada por la sustitución de hidrógenos por flúor. Los diyoduros vecinales, por otra parte, tienden a perder I_2 y volver a formar alquenos, lo que los hace una clase de compuestos que se encuentra con poca frecuencia.

6.16 ESTEREOQUÍMICA DE LA ADICIÓN DE LOS HALÓGENOS

La reacción de cloro y bromo con cicloalquenos ilustra una característica estereoquímica importante de la adición de los halógenos. *Se observa adición anti*; los dos átomos de bromo del Br_2 o los dos cloros del Cl_2 se adicionan a caras opuestas del enlace doble.

$$\text{Ciclopenteno} + Br_2 \xrightarrow{CHCl_3} \textit{trans}\text{-1,2-Dibromociclopentano}$$

Ciclopenteno Bromo *trans*-1,2-Dibromociclopentano (rendimiento 80%; no se forma nada del isómero cis)

$$\text{Cicloocteno} + Cl_2 \xrightarrow[-60°C]{CHCl_3} \textit{trans}\text{-1,2-Diclorociclooctano}$$

Cicloocteno Cloro *trans*-1,2-Diclorociclooctano (rendimiento 73%; no se forma nada del isómero cis)

Estas observaciones deben tomarse en cuenta cuando se considera el mecanismo de la adición de halógenos. Llevan a la conclusión de que un proceso simple en un solo paso de "in-

tercambio de enlaces" no puede ser correcto. Un proceso de este tipo requiere adición syn; *no* es consistente con la adición anti que se observa en realidad.

X—X, C=C ⟶ X—C—C—X

PROBLEMA 6.18

El isótopo de masa 82 del bromo (^{82}Br) es radiactivo y se usa como un trazador para identificar el origen y destino de átomos individuales en reacciones químicas y transformaciones biológicas. Una muestra de 1,1,2-tribromociclohexano se preparó agregando $^{82}Br—^{82}Br$ al 1-bromociclohexeno ordinario (no radiactivo). ¿Cuántos de los átomos de bromo en el 1,1,2-tribromociclohexano producido son radiactivos? ¿Cuáles son?

6.17 MECANISMO DE LA ADICIÓN DE HALÓGENOS A ALQUENOS: IONES HALOGENONIO

Muchas de las características del mecanismo aceptado por lo general para la adición de halógenos a alquenos, pueden introducirse al referirse a la reacción del etileno con bromo:

$$H_2C{=}CH_2 + Br_2 \longrightarrow BrCH_2CH_2Br$$

Etileno — Bromo — 1,2-Dibromoetano

Hasta su prohibición en Estados Unidos en 1984, el 1,2-dibromoetano (dibromuro de etileno o EDB) se producía a gran escala y era usado como pesticida y fumigante de suelos.

Ni el bromo ni el etileno son moléculas polares, pero ambos son *polarizables*, y una fuerza dipolo inducido-dipolo inducido causa que se atraigan mutuamente. Esta atracción dipolo inducido-dipolo inducido prepara el escenario en el que el Br_2 actúa como un electrófilo. Los electrones fluyen del sistema π del etileno al Br_2, causando que se rompa el enlace débil bromo-bromo. Por analogía con los mecanismos habituales para la adición electrofílica, podría presentarse esto con la formación de un carbocatión en un paso elemental bimolecular.

$$H_2C{=}CH_2 + :\ddot{Br}—\ddot{Br}: \longrightarrow H_2\overset{+}{C}—CH_2—\ddot{Br}: + :\ddot{Br}:^-$$

Etileno (nucleófilo) — Bromo (electrófilo) — Catión 2-bromoetilo — Ion bromuro (grupo saliente)

Sin embargo, se ha demostrado que dicho carbocatión es menos estable que una estructura alternativa llamada **ion bromonio cíclico**, en el que la carga positiva reside en el bromo, no en el carbono.

$H_2C—CH_2$ / $:\overset{+}{Br}:$

Ion etilenbromonio

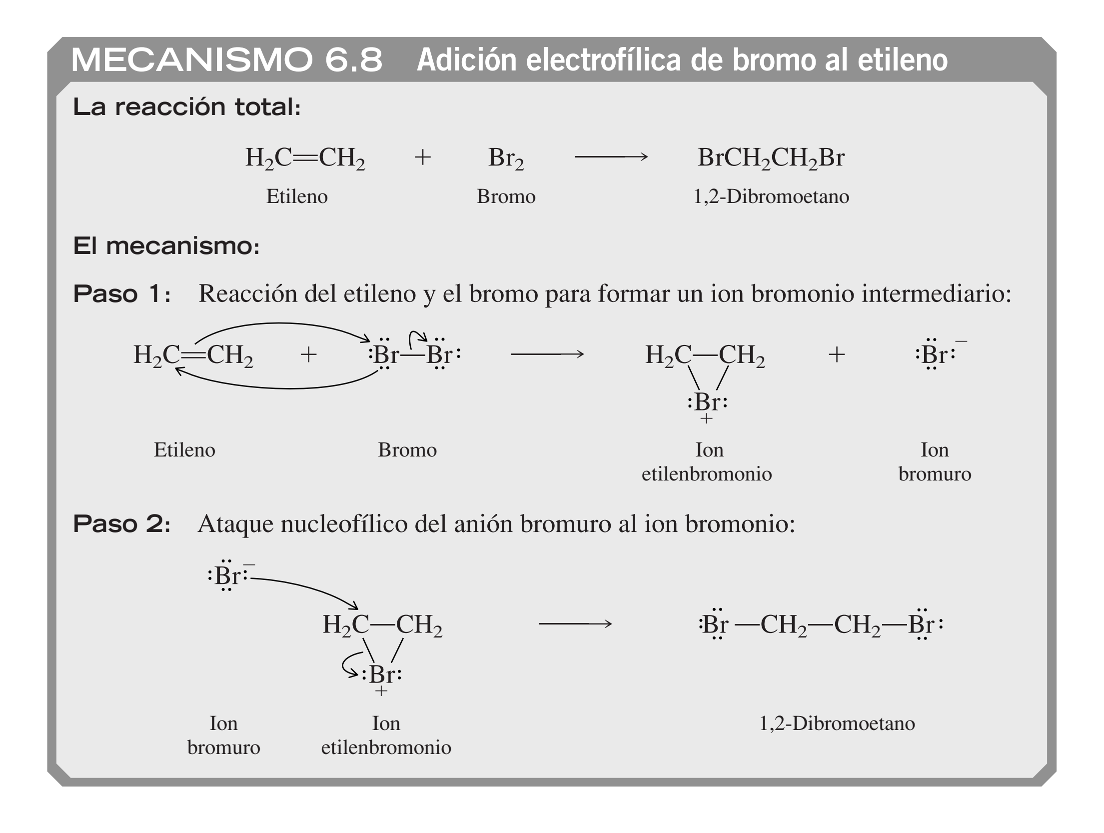
La razón principal por la que el ion etilenbromonio, a pesar de su anillo tensionado de tres miembros, es más estable que el catión 2-bromoetilo, es que ambos carbonos y el bromo tienen octetos de electrones, mientras que un carbono sólo tiene seis electrones en el carbocatión.

El mecanismo 6.8 para la adición electrofílica del Br_2 al etileno se caracteriza por la formación directa de un ion bromonio cíclico como su primer paso elemental mediante el estado de transición:

Estado de transición para la formación del ion bromonio de un alqueno y bromo

δ+ C, δ+ C, Br, δ− Br

El paso 2 es la conversión del ion bromonio en 1,2-dibromoetano por reacción con el ion bromuro (Br^-).



En la tabla 6.3 se muestra que el efecto de los sustituyentes en la velocidad de la adición del bromo a los alquenos es considerable y consistente con un paso determinante de la velocidad en el que los electrones se mueven del alqueno al halógeno. Los grupos alquilo en el enlace doble carbono-carbono liberan electrones, estabilizan el estado de transición para la formación del ion bromonio y aumentan la velocidad de la reacción.

PROBLEMA 6.19

Acomode los compuestos 2-metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno y 3-metil-1-buteno en orden de reactividad decreciente hacia el bromo.

El paso 2 del mecanismo 6.8 es un ataque nucleofílico del Br^- a uno de los carbonos del ion bromonio cíclico. Por razones que se explicarán en el capítulo 8, las reacciones de este tipo normalmente tienen lugar por medio de un estado de transición en el que el nucleófilo se aproxima al carbono por el lado opuesto del enlace que se va a romper. Recordando que el dibromuro vecinal formado del ciclopenteno es en forma exclusiva el estereoisómero trans, se observa que el ataque del Br^- por el lado opuesto del enlace C—Br del ion bromonio interme-

TABLA 6.3 Velocidades de reacción relativas de algunos alquenos representativos con bromo

Alqueno	Fórmula estructural	Velocidad de reacción relativa con bromo*
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	1.0
Propeno	$CH_3CH{=}CH_2$	61
2-Metilpropeno	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	5 400
2,3-Dimetil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	920 000

*En metanol, 25°C.

diario puede formar sólo *trans*-1,2-dibromociclopentano de acuerdo con las observaciones experimentales.

Ion bromonio intermediario *trans*-1,2-Dibromociclopentano

La idea de que un ion bromonio cíclico era un intermediario, fue un concepto novedoso cuando se propuso por primera vez. Desde entonces se han acumulado evidencias adicionales, incluyendo el aislamiento de un ion bromonio cíclico estable, que apoyan su validez. Del mismo modo, se cree que los **iones cloronio cíclicos** están implicados en la adición de cloro a alquenos. En la siguiente sección se estudiará cómo los iones cíclicos cloronio y bromonio (**iones halogenonio**) son intermediarios en una segunda reacción que implica alquenos y halógenos.

Alguna evidencia de apoyo se describe en el artículo "The Bromonium Ion", en el ejemplar de agosto de 1963 de *Journal of Chemical Education* (pp. 392-395).

6.18 CONVERSIÓN DE ALQUENOS A HALOHIDRINAS VECINALES

En solución *acuosa* el cloro y el bromo reaccionan con los alquenos para formar **halohidrinas vecinales**, compuestos que tienen un halógeno y un grupo hidroxilo en carbonos adyacentes.

$$\text{C=C} + X_2 + H_2O \longrightarrow \text{HO—C—C—X} + \text{HX}$$

Alqueno Halógeno Agua Halohidrina Halogenuro de hidrógeno

$$H_2C{=}CH_2 + Br_2 \xrightarrow{H_2O} HOCH_2CH_2Br$$

Etileno Bromo 2-Bromoetanol (70%)

Ocurre adición anti. El halógeno y el grupo hidroxilo se adicionan a caras opuestas del enlace doble.

$$\text{Ciclopenteno} + Cl_2 \xrightarrow{H_2O} \textit{trans}\text{-2-Clorociclopentanol}$$

Ciclopenteno Cloro *trans*-2-Clorociclopentanol (rendimiento 52-56%; no se forma el isómero cis)

La formación de halohidrinas, como se describe en el mecanismo 6.9, se relaciona con el mecanismo de la adición de halógenos a alquenos. Se forma un ion halogenonio intermediario, el cual es atacado por agua en solución acuosa.

MECANISMO 6.9 Formación de una bromohidrina

$\xrightarrow[H_2O]{Br_2}$

Ciclopenteno *trans*-2-Bromociclopentanol

La regioselectividad de la adición se establece cuando el agua ataca a uno de los carbonos del ion halogenonio. En el siguiente ejemplo, la estructura del producto indica que el agua ataca al carbono más sustituido.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{Br_2} (CH_3)_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{-}CH_2Br$$

2-Metilpropeno — 1-Bromo-2-metil-2-propanol (77%)

Esto sugiere que, cuando el agua ataca al ion bromonio, se desarrolla una carga positiva en el carbono del que se aparta el bromo. El estado de transición tiene algo del carácter de un carbocatión. Se sabe que los carbocationes más sustituidos son más estables que los menos sustituidos; por consiguiente, cuando se abre el anillo del ion bromonio, lo hace rompiendo el enlace entre el bromo y el carbono más sustituido.

Estado de transición más estable; tiene algo del carácter de carbocatión terciario

Estado de transición menos estable; tiene algo del carácter de carbocatión primario

PROBLEMA 6.20

Dé la estructura del producto formado cuando cada uno de los siguientes alquenos reacciona con bromo en agua:

a) 2-Metil-1-buteno

b) 2-Metil-2-buteno

c) 3-Metil-1-buteno

d) 1-Metilciclopenteno

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El grupo hidroxilo se une al carbono más sustituido del enlace doble, y el bromo se une al menos sustituido.

$$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2 + Br_2 \xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}}}{-}CH_2Br$$

2-Metil-1-buteno — Bromo — 1-Bromo-2-metil-2-butanol

6.19 EPOXIDACIÓN DE ALQUENOS

Se acaba de ver que los iones halogenonio cíclicos intermediarios se forman cuando fuentes de *halógeno* electrofílico atacan a un enlace doble. Del mismo modo, se forman anillos de tres miembros que contienen oxígeno, por la reacción de alquenos con fuentes de *oxígeno* electrofílico.

Los anillos de tres miembros que contienen oxígeno se llaman *epóxidos*. En un tiempo, los epóxidos eran nombrados como óxidos de los alquenos. El óxido de etileno y el óxido de propileno, por ejemplo, son los nombres comunes de dos epóxidos importantes para la industria.

$H_2C{-}CH_2$ (anillo con O) — $H_2C{-}CHCH_3$ (anillo con O)

Óxido de etileno — Óxido de propileno

La nomenclatura sustitutiva de la IUPAC nombra a los epóxidos como derivados *epoxi* de los alcanos. De acuerdo con este sistema, el óxido de etileno se convierte en epoxietano y el óxido de propileno se vuelve 1,2-epoxipropano. El prefijo *epoxi*- se enlista en orden alfabético como otros sustituyentes.

Un segundo método para nombrar epóxidos en el sistema de la IUPAC se describe en la sección 16.1.

1,2-Epoxiciclohexano   2,3-Epoxi-2-metilbutano

Las transformaciones del grupo funcional de los epóxidos se clasifican entre las reacciones fundamentales de la química orgánica; los epóxidos son productos naturales comunes. La palomilla gitana hembra, por ejemplo, atrae al macho emitiendo un epóxido conocido como *disparlure*. Al detectar la presencia de esta feromona, el macho sigue el aroma hasta su origen y se aparea con la hembra.

Disparlure

En una estrategia diseñada para controlar la diseminación de la palomilla gitana, las áreas infestadas son rociadas con disparlure sintético. Con el atrayente sexual diseminado por todas partes, las palomillas gitanas macho se confunden y no pueden localizar a las hembras individuales. Debido a ello, muchas palomillas gitanas hembras fértiles pasan su vida sin producir las hambrientas orugas de palomilla gitana.

PROBLEMA 6.21

Dé la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, incluyendo la estereoquímica, para el disparlure.

Los epóxidos son muy fáciles de preparar por medio de la reacción de un alqueno con un peroxiácido. Este proceso se conoce como **epoxidación**.

$$\text{C=C} + \text{RCOOH} \longrightarrow \text{C—C (O)} + \text{RCOH}$$

Alqueno   Peroxiácido   Epóxido   Ácido carboxílico

Un peroxiácido usado por lo común es el ácido peroxiacético (CH_3CO_2OH). El ácido peroxiacético se usa por lo normal en ácido acético como el disolvente, pero las reacciones de epoxidación toleran una variedad de disolventes y con frecuencia se llevan a cabo en diclorometano o cloroformo.

$$H_2C{=}CH(CH_2)_9CH_3 + CH_3COOH \longrightarrow H_2C{-}CH(CH_2)_9CH_3 \text{ (O)} + CH_3COH$$

1-Dodeceno   Ácido peroxiacético   1,2-Epoxidodecano (52%)   Ácido acético

$$\text{Cicloocteno} + CH_3COOH \longrightarrow \text{1,2-Epoxiciclooctano} + CH_3COH$$

Cicloocteno   Ácido peroxiacético   1,2-Epoxiciclooctano (86%)   Ácido acético

TABLA 6.4 Velocidades relativas de epoxidación de algunos alquenos representativos con ácido peroxiacético

Alqueno	Fórmula estructural	Velocidad relativa de epoxidación*
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	1.0
Propeno	$CH_3CH{=}CH_2$	22
2-Metilpropeno	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	484
2-Metil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	6 526

*En ácido acético, 26°C.

La epoxidación de alquenos con peroxiácidos es una adición syn al enlace doble. Los sustituyentes que son cis entre sí en el alqueno permanecen cis en el epóxido; los sustituyentes que son trans en el alqueno permanecen trans en el epóxido.

La estructura del disparlure se muestra en la página 267.

PROBLEMA 6.22

Dé la estructura del alqueno, incluyendo la estereoquímica, que escogería como materia prima para la preparación de disparlure sintético.

Como se muestra en la tabla 6.4, los grupos alquilo liberadores de electrones al enlace doble aumentan la velocidad de la epoxidación. Esto sugiere que el peroxiácido actúa como un reactivo electrofílico hacia el alqueno.

Se cree que la epoxidación de alquenos ocurre por medio de un solo paso elemental bimolecular, como se muestra en el mecanismo 6.10.

6.20 OZONÓLISIS DE ALQUENOS

El ozono (O_3) es la forma triatómica del oxígeno. Es una molécula neutra pero polar que puede representarse como un híbrido de sus dos estructuras de Lewis más estables.

MECANISMO 6.10 Epoxidación de un alqueno

Peroxiácido y alqueno

Estado de transición para la transferencia de oxígeno del grupo OH del peroxiácido al alqueno

Ácido acético y epóxido

El ozono es un electrófilo poderoso y experimenta una reacción notable con alquenos en los que tanto el componente σ como el π del enlace doble carbono-carbono se rompen para formar un producto conocido como **ozónido**.

$$\text{>C=C<} + O_3 \longrightarrow \text{Ozónido}$$

Alqueno Ozono Ozónido

Los ozónidos experimentan hidrólisis en agua, formando compuestos carbonílicos.

$$\text{Ozónido} + H_2O \longrightarrow \text{>C=O} + \text{O=C<} + H_2O_2$$

Ozónido Agua Dos compuestos carbonílicos Peróxido de hidrógeno

Pueden formarse dos aldehídos, dos cetonas o un aldehído y una cetona. Recuerde las clases de compuestos carbonílicos de la tabla 4.1. Los aldehídos tienen al menos un hidrógeno en el grupo carbonilo; las cetonas tienen dos sustituyentes carbono, grupos alquilo, por ejemplo, en el carbonilo. Los ácidos carboxílicos tienen un sustituyente hidroxilo unido al grupo carbonilo.

$$HCH(=O) \qquad RCH(=O) \qquad RCR'(=O) \qquad RCOH(=O)$$

Formaldehído Aldehído Cetona Ácido carboxílico

Los aldehídos se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos en las condiciones de la hidrólisis del ozónido. Cuando se desea aislar el aldehído en sí, se incluye un agente reductor como el cinc durante el paso de la hidrólisis. El cinc reduce el ozónido y reacciona con cualquier oxidante presente (el exceso de ozono y el peróxido de hidrógeno) para impedir que oxiden cualquier aldehído formado. Una técnica alternativa, más moderna, usa el tratamiento del alqueno con ozono en metanol y la posterior reducción con sulfuro de dimetilo (CH_3SCH_3).

La secuencia de reacción en dos etapas se llama **ozonólisis** y se representa por la ecuación general

$$\text{RHC=CR'R''} \xrightarrow[\text{1. } O_3\text{, } CH_3OH\text{; 2. } (CH_3)_2S]{\text{1. } O_3\text{; 2. } H_2O\text{, Zn} \quad \text{o}} \text{RHC=O} + \text{O=CR'R''}$$

Alqueno Aldehído Cetona

Cada carbono del enlace doble se convierte en el carbono de un grupo carbonilo.

La ozonólisis tiene aplicaciones tanto sintéticas como analíticas en la química orgánica. En síntesis, la ozonólisis de alquenos proporciona un método para la preparación de aldehídos y cetonas.

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2. } (CH_3)_2S]{\text{1. } O_3\text{, } CH_3OH} CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

1-Octeno Heptanal (75%) Formaldehído

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2 \xrightarrow[\text{2. } H_2O\text{, Zn}]{\text{1. } O_3} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

2-Metil-1-hexeno 2-Hexanona (60%) Formaldehído

FIGURA 6.6 Ozonólisis del 2,4,4-trimetil-2-penteno. En la ruptura, cada uno de los carbonos con enlace doble se convierte en el carbono de un grupo carbonilo (C═O).

$$(H_3C)_2C{=}CH{-}C(CH_3)_3 \quad \text{2,4,4-Trimetil-2-penteno}$$

Aquí ocurre ruptura por ozonólisis; cada carbono con enlace doble se convierte en el carbono de una unidad C═O

$$\xrightarrow{\text{1. } O_3 \quad \text{2. } H_2O,\ Zn}$$

$$(H_3C)_2C{=}O \; + \; O{=}CH{-}C(CH_3)_3$$

Cuando el objetivo es analítico, los productos de ozonólisis se aíslan e identifican, permitiendo con ello que se deduzca la estructura del alqueno. En un ejemplo así, un alqueno que tiene la fórmula molecular C_8H_{16} se obtiene de una reacción química y es sometido a ozonólisis, formando acetona y 2,2-dimetilpropanal como productos.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \qquad (CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Acetona 2,2-Dimetilpropanal

Juntos, estos dos productos contienen los ocho carbonos del alqueno inicial. Los dos carbonos carbonílicos corresponden a aquellos que tenían el enlace doble en el alqueno original. Uno de los carbonos del enlace doble lleva por consiguiente dos sustituyentes metilo; el otro lleva un hidrógeno y un grupo *ter*-butilo. El alqueno es identificado como 2,4,4-trimetil-2-penteno, $(CH_3)_2C{=}CHC(CH_3)_3$, como se muestra en la figura 6.6.

PROBLEMA 6.23

La misma reacción que formó 2,4,4-trimetil-2-penteno también produjo un alqueno isomérico. Este segundo alqueno produjo formaldehído y 4,4-dimetil-2-pentanona por ozonólisis. Identifique este alqueno.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2C(CH_3)_3$$

4,4-Dimetil-2-pentanona

6.21 INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS EN QUÍMICA ORGÁNICA

Una preocupación importante de los químicos es la *síntesis*, el desafío de preparar un compuesto particular en una forma económica, confiando en que el método elegido conducirá a la estructura deseada. En esta sección se introducirá el tema de la síntesis, resaltando la necesidad de una planeación sistemática para determinar cuál es la mejor secuencia de pasos para convertir una materia prima especificada en un producto deseado (la **molécula objetivo**).

Una característica primordial de la planeación sintética es *razonar de manera inversa desde la molécula objetivo hasta la materia prima*. Una segunda es *siempre usar reacciones que se sabe que funcionarán*.

Se comenzará con un ejemplo simple. Suponga que se desea preparar ciclohexano, con ciclohexanol como materia prima. Hasta ahora no se ha encontrado ninguna reacción que permita realizar esta conversión en un solo paso.

Ciclohexanol ⟶ Ciclohexano

Razonando de manera inversa, sin embargo, se sabe que se puede preparar ciclohexano por hidrogenación de ciclohexeno. Por consiguiente, se usa esta reacción como el último paso en la síntesis propuesta.

Ciclohexeno $\xrightarrow{\text{hidrogenación catalítica}}$ Ciclohexano

Al reconocer que el ciclohexeno puede prepararse por deshidratación de ciclohexanol, se hace evidente una síntesis práctica de ciclohexano a partir de ciclohexanol.

Ciclohexanol $\xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4}$ Ciclohexeno $\xrightarrow[\text{Pt}]{H_2}$ Ciclohexano

Como un segundo ejemplo, considere la preparación de 1-bromo-2-metil-2-propanol a partir del alcohol *ter*-butílico.

$$(CH_3)_3COH \longrightarrow (CH_3)_2C(OH)CH_2Br$$

Alcohol *ter*-butílico 1-Bromo-2-metil-2-propanol

Comenzando con la pregunta: "¿Qué clase de compuesto es la molécula objetivo y qué métodos pueden usarse para preparar esa clase de compuestos?" El producto deseado tiene un bromo y un hidroxilo en carbonos adyacentes; es una *bromohidrina vecinal*. El único método que se ha aprendido hasta ahora para la preparación de bromohidrinas vecinales implica la reacción de alquenos con Br_2 en agua. Por tanto, un último paso razonable es:

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{Br_2} (CH_3)_2C(OH)CH_2Br$$

2-Metilpropeno 1-Bromo-2-metil-2-propanol

Ahora se tiene un problema nuevo: ¿De dónde proviene el alqueno necesario? Los alquenos se preparan a partir de alcoholes por deshidratación catalizada por ácidos (sección 5.9) o a partir de halogenuros de alquilo por deshidrohalogenación (sección 5.14). Debido a que el material inicial designado es alcohol *ter*-butílico, se puede combinar su deshidratación con la formación de la bromohidrina para dar la secuencia correcta de pasos:

$$(CH_3)_3COH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{Br_2} (CH_3)_2C(OH)CH_2Br$$

Alcohol *ter*-butílico 2-Metilpropeno 1-Bromo-2-metil-2-propanol

PROBLEMA 6.24

Escriba una serie de ecuaciones que describan una síntesis de 1-bromo-2-metil-2-propanol a partir de bromuro de *ter*-butilo.

Con frecuencia puede disponerse de más de una ruta sintética para preparar un compuesto particular. En efecto, es normal encontrar en la literatura química que el mismo compuesto se ha sintetizado en un número de formas diferentes. Conforme se proceda a través del texto y se desarrolle un inventario más grande de transformaciones de grupos funcionales, aumentará la capacidad para evaluar planes sintéticos alternativos. En la mayoría de los casos el mejor plan sintético es el que tiene menos pasos.

6.22 REACCIONES DE ALQUENOS CON ALQUENOS: POLIMERIZACIÓN

El capítulo 29 se dedica por completo a los polímeros.

Aunque el 2-metilpropeno experimenta hidratación catalizada por ácidos en ácido sulfúrico *diluido* para formar alcohol *ter*-butílico (sección 6.10), ocurre una reacción diferente en soluciones de ácido sulfúrico más concentradas. En lugar de formar el hidrógeno sulfato de alquilo esperado (vea la sección 6.9), el 2-metilpropeno es convertido en una mezcla de dos alquenos isoméricos C_8H_{16}.

$$2(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{65\%\ H_2SO_4} H_2C{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2C(CH_3)_3 + (CH_3)_2C{=}CHC(CH_3)_3$$

2-Metilpropeno — 2,4,4-Trimetil-1-penteno — 2,4,4-Trimetil-2-penteno

Con fórmulas moleculares correspondientes al doble de la del alqueno inicial, los productos de esta reacción se denominan **dímeros** del 2-metilpropeno, el cual, a su vez, se llama **monómero**. El sufijo *-mero* se deriva del griego *meros*, que significa “parte”. Tres unidades monoméricas producen un **trímero**, cuatro un **tetrámero**, etc. Un material de peso molecular alto que comprende un gran número de subunidades de monómero se llama **polímero**.

PROBLEMA 6.25

Los dos dímeros del 2-metilpropeno mostrados en la ecuación pueden convertirse en 2,2,4-trimetilpentano (conocido por su nombre común *isooctano*) para usarlos como aditivo para la gasolina. ¿Puede sugerir un método para esta conversión?

Los dos dímeros de $(CH_3)_2C{=}CH_2$ se forman por el proceso mostrado en el mecanismo 6.11. En el paso 1 la protonación del enlace doble genera una cantidad pequeña de catión *ter*-butilo en equilibrio con el alqueno. El carbocatión es un electrófilo y ataca a una segunda molécula de 2-metilpropeno en el paso 2, formando un nuevo enlace carbono-carbono y generando un carbocatión C_8. Este nuevo carbocatión pierde un protón en el paso 3 para formar una mezcla de 2,4,4-trimetil-1-penteno y 2,4,4-trimetil-2-penteno.

La dimerización en ácido sulfúrico concentrado ocurre sobre todo con aquellos alquenos que forman carbocationes terciarios. En algunos casos pueden desarrollarse condiciones de reacción que favorecen la formación de polímeros de peso molecular más alto. Debido a que estas reacciones proceden por medio de carbocationes intermediarios, el proceso se conoce como **polimerización catiónica**.

Los usos que se le dan al etileno y sus derivados se resumen en un artículo titulado “Alkenes and Their Derivatives: The Alchemists’ Dream Come True”, en el ejemplar de agosto de 1989 de *Journal of Chemical Education* (pp. 670-672).

Se hace mención especial en la sección 5.1 del enorme volumen de la producción de etileno y propeno en la industria petroquímica. El recuadro acompañante resume los usos principales de estos alquenos. La mayor parte del etileno se convierte en **polietileno**, un polímero del etileno de peso molecular alto. El polietileno no puede prepararse por polimerización catiónica, pero es el ejemplo más simple de un polímero que se produce a gran escala por **polimerización por radicales libres**.

En la polimerización del etileno por radicales libres, el etileno se calienta a presión alta en presencia de oxígeno o de un peróxido.

MECANISMO 6.11 Dimerización del 2-metilpropeno catalizada por ácidos

El mecanismo:

Paso 1: Protonación del enlace doble carbono-carbono en la dirección que conduce al carbocatión más estable:

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 + H{-}\ddot{O}SO_2OH \longrightarrow (H_3C)_2\overset{+}{C}{-}CH_3 + {}^{-}{:}\ddot{O}SO_2OH$$

2-Metilpropeno — Ácido sulfúrico — Catión *ter*-butilo — Ion hidrógeno sulfato

Paso 2: El carbocatión actúa como un electrófilo hacia el alqueno. Se forma un enlace carbono-carbono, resultando en un carbocatión nuevo, que tiene ocho carbonos:

$$(H_3C)_2\overset{+}{C}{-}CH_3 + H_2C{=}C(CH_3)_2 \longrightarrow H_3C{-}C(CH_3)_2{-}CH_2{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2$$

Catión *ter*-butilo — 2-Metilpropeno — Catión 1,1,3,3-tetrametilbutilo

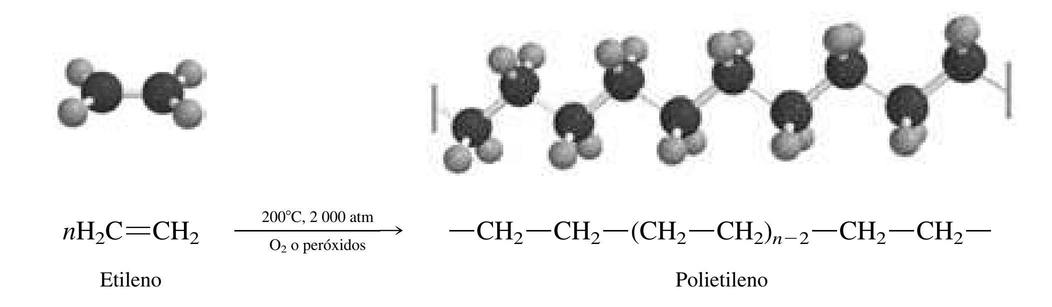
Paso 3: La pérdida de un protón de este carbocatión puede producir ya sea 2,4,4-trimetil-1-penteno o 2,4,4-trimetil-2-penteno:

$$(CH_3)_3CCH_2{-}\overset{+}{C}(CH_3){-}CH_2{-}H + {}^{-}{:}\ddot{O}SO_2OH \longrightarrow (CH_3)_3CCH_2{-}C(CH_3){=}CH_2 + H\ddot{O}SO_2OH$$

Catión 1,1,3,3-tetrametilbutilo — Ion hidrógeno sulfato — 2,4,4-Trimetil-1-penteno — Ácido sulfúrico

$$HOSO_2\ddot{O}{:}^{-} + (CH_3)_3CCH(H){-}\overset{+}{C}(CH_3)_2 \longrightarrow (CH_3)_3CCH{=}C(CH_3)_2 + H\ddot{O}SO_2OH$$

Ion hidrógeno sulfato — Catión 1,1,3,3-tetrametilbutilo — 2,4,4-Trimetil-2-penteno — Ácido sulfúrico



$$nH_2C{=}CH_2 \xrightarrow[O_2 \text{ o peróxidos}]{200°C,\ 2\,000 \text{ atm}} {-}CH_2{-}CH_2{-}(CH_2{-}CH_2)_{n-2}{-}CH_2{-}CH_2{-}$$

Etileno — Polietileno

En esta reacción, n puede tener un valor de miles.

El mecanismo 6.12 muestra los pasos en la polimerización del etileno por radicales libres. La disociación de un peróxido inicia el proceso en el paso 1. El radical peroxi resultante se adiciona al enlace doble carbono-carbono en el paso 2, formando un nuevo radical, el cual luego se adiciona a una segunda molécula de etileno en el paso 3. El proceso formador del enlace carbono-carbono en el paso 3 puede repetirse miles de veces para formar cadenas de carbono largas.

MECANISMO 6.12 Polimerización del etileno por radicales libres

Paso 1: La disociación homolítica de un peróxido produce radicales alcoxi que actúan como iniciadores de radicales libres:

$$\text{R\ddot{O}}\!:\!\text{\ddot{O}R} \longrightarrow \text{R\ddot{O}}\cdot + \cdot\text{\ddot{O}R}$$

Peróxido — Dos radicales alcoxi

Paso 2: Un radical alcoxi se adiciona al enlace doble carbono-carbono:

$$\text{R\ddot{O}}\cdot + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow \text{R\ddot{O}}{-}CH_2{-}\dot{C}H_2$$

Radical alcoxi — Etileno — Radical 2-alcoxietilo

Paso 3: El radical producido en el paso 2 se adiciona a una segunda molécula de etileno:

$$\text{R\ddot{O}}{-}CH_2{-}\dot{C}H_2 + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow \text{R\ddot{O}}{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}\dot{C}H_2$$

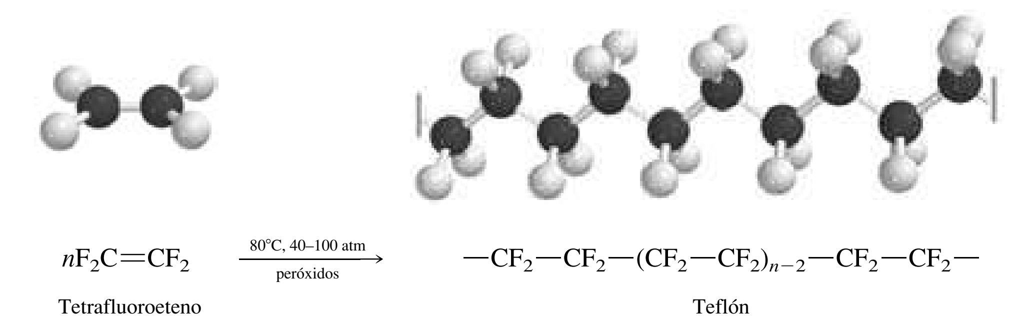
Radical 2-alcoxietilo — Etileno — Radical 4-alcoxibutilo

El radical formado en el paso 3 se adiciona luego a una tercera molécula de etileno, y el proceso continúa, formando una cadena larga de grupos metileno.

A pesar de la terminación -*eno* en su nombre, el polietileno se relaciona mucho más con los alc*anos* que con los alqu*enos*. Es tan sólo una cadena larga de grupos CH_2 que llevan en sus extremos un grupo alcoxi (del iniciador) o un enlace doble carbono-carbono.

Las propiedades que hacen tan útil al polietileno provienen de su estructura tipo alcano. Con excepción de los extremos de la cadena, los cuales forman sólo una porción diminuta de la molécula, el polietileno no tiene grupos funcionales, de modo que es inerte casi por completo a la mayoría de las sustancias con que entra en contacto.

El teflón se hace en una forma similar por polimerización del tetrafluoroeteno por radicales libres. Los enlaces carbono-flúor son bastante fuertes (ligeramente más fuertes que los enlaces C—H) y, como el polietileno, el teflón es un material inerte muy estable. Existe una familiaridad muy común con la propiedad más característica del teflón, su superficie "antiadherente". Esto puede comprenderse al comparar el teflón y el polietileno. La alta electronegatividad del flúor hace que los enlaces C—F sean menos polarizables que los enlaces C—H, lo que causa que las fuerzas de dispersión en el teflón sean menores que las del polietileno. Por tanto, la superficie del teflón es aún menos "pegajosa" que la superficie ya lisa del polietileno.



$$nF_2C{=}CF_2 \xrightarrow[\text{peróxidos}]{80°C,\ 40\text{–}100\ \text{atm}} {-}CF_2{-}CF_2{-}(CF_2{-}CF_2)_{n-2}{-}CF_2{-}CF_2{-}$$

Tetrafluoroeteno — Teflón

Un gran número de compuestos con enlaces dobles carbono-carbono se han polimerizado para producir materiales que tienen propiedades útiles. Algunos de los más importantes o conocidos de éstos se enlistan en la tabla 6.5. No todos estos monómeros se polimerizan de manera efectiva bajo condiciones de radicales libres, y se han llevado a cabo muchas investigaciones para desarrollar técnicas de polimerización alternativas. Una de éstas, la **polimerización por coordinación**, emplea novedosos catalizadores de metales de transición. El polietileno producido por polimerización por coordinación tiene una densidad mayor que el producido por polimerización por radicales libres y propiedades un tanto diferentes y, en muchas aplicaciones, más deseables.

La polimerización por coordinación se describe con más detalle en las secciones 7.15, 14.17 y 29.7.

TABLA 6.5 Algunos compuestos con enlaces dobles carbono-carbono usados para preparar polímeros

A. Alquenos del tipo $H_2C{=}CH{-}X$ usados para formar polímeros del tipo $\left(CH_2{-}\underset{X}{CH}\right)_n$

Compuesto	Estructura	—X en el polímero	Aplicación
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	—H	Películas de polietileno como material de empaque; las botellas de "plástico" flexibles son moldeadas con polietileno de alta densidad.
Propeno	$H_2C{=}CH{-}CH_3$	$-CH_3$	Fibras de polipropileno para usarse en alfombras y llantas de automóviles; artículos de consumo (maletas, aparatos eléctricos, etc.); material de empaque.
Estireno	$H_2C{=}CH{-}C_6H_5$	$-C_6H_5$	Empaques de poliestireno, artículos para el hogar, maletas, gabinetes de radio y televisores.
Cloruro de vinilo	$H_2C{=}CH{-}Cl$	—Cl	El cloruro de polivinilo (PVC) ha reemplazado al cuero en muchas de sus aplicaciones; los tubos y conductos de PVC con frecuencia se usan en lugar del cobre.
Acrilonitrilo	$H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N$	$-C{\equiv}N$	Sustituto de la lana en suéteres, frazadas, etc.

B. Alquenos del tipo $H_2C{=}CX_2$ usados para formar polímeros del tipo $\left(CH_2{-}CX_2\right)_n$

Compuesto	Estructura	X en el polímero	Aplicación
1,1-dicloroeteno (cloruro de vinilideno)	$H_2C{=}CCl_2$	Cl	Saran usado como película de empaque hermético al aire y al agua.
2-metilpropeno	$H_2C{=}C(CH_3)_2$	CH_3	El poliisobuteno es un componente del "hule de butilo", uno de los primeros sustitutos sintéticos del hule.

C. Otros

Compuesto	Estructura	Polímero	Aplicación
Tetrafluoroeteno	$F_2C{=}CF_2$	$\left(CF_2{-}CF_2\right)_n$ (teflón)	Recubrimiento antiadherente para utensilios de cocina; cojinetes, juntas y accesorios.
Metacrilato de metilo	$H_2C{=}C(CH_3)CO_2CH_3$	$\left(CH_2{-}C(CH_3)(CO_2CH_3)\right)_n$	Cuando se funde en láminas, es transparente; usado como sustituto del vidrio (Lucite, Plexiglás).
2-metil-1,3-butadieno	$H_2C{=}C(CH_3)CH{=}CH_2$	$\left(CH_2C(CH_3){=}CH{-}CH_2\right)_n$ (Poliisopreno)	Hule sintético.

Fuente: R.C. Atkins y F.A. Carey, *Organic Chemistry: A Brief Course,* 3a. ed., McGraw-Hill, Nueva York, 2002, p. 237.

La polimerización del etileno por coordinación fue desarrollada en forma independiente por Karl Ziegler en Alemania y aplicada al propeno por Giulio Natta en Italia. Ambos compartieron el premio Nobel de Química en 1963 por su trabajo. La polimerización por coordinación produce una forma de **polipropileno** adecuado para plásticos y fibras. Cuando el propeno es polimerizado bajo condiciones de radicales libres, el polipropileno tiene propiedades físicas (como un punto de fusión bajo) que lo hacen inútil en la mayoría de las aplicaciones.

Etileno y propeno: las sustancias químicas industriales más importantes

Habiendo examinado las propiedades de los alquenos e introducido los elementos de los polímeros y la polimerización, ahora se verán algunas aplicaciones comerciales del etileno y el propeno.

ETILENO Se expuso la producción del etileno en un recuadro anterior (sección 5.1), donde se señaló que la producción de la industria petroquímica estadounidense sobrepasa las 5×10^{10} lb/año. Aproximadamente 90% de este material se usa para la preparación de cuatro compuestos (polietileno, óxido de etileno, cloruro de vinilo y estireno), con la polimerización a polietileno dando cuenta de la mitad del total. Tanto el cloruro de vinilo como el estireno se polimerizan para formar cloruro de polivinilo y poliestireno, respectivamente (vea la tabla 6.5). El óxido de etileno es la materia prima para la preparación de etilenglicol para su uso como un anticongelante en radiadores automotrices y en la producción de fibras de poliéster.

$H_2C{=}CH_2$ (Etileno) →

$-\!(CH_2CH_2)_n\!-$	Polietileno	(50%)
$H_2C{-}CH_2$ (con O en puente, epóxido)	Óxido de etileno	(20%)
$H_2C{=}CHCl$	Cloruro de vinilo	(15%)
$C_6H_5{-}CH{=}CH_2$	Estireno	(5%)
Otras sustancias químicas		(10%)

Entre otros "productos químicos" que se obtienen a partir del etileno están el etanol y el acetaldehído.

CH_3CH_2OH

Etanol (disolvente industrial; usado en la preparación de acetato de etilo; aditivo para la gasolina sin plomo)

$CH_3CH{=}O$ ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$)

Acetaldehído (usado en la preparación de ácido acético)

PROPENO El uso principal del propeno es en la producción de polipropileno. Otras dos sustancias químicas orgánicas derivadas del propeno, acrilonitrilo y óxido de propileno, también son materias primas para la síntesis de polímeros. El acrilonitrilo se usa para hacer fibras acrílicas (vea la tabla 6.5), y el óxido de propileno es un componente en la preparación de polímeros de *poliuretano.* El cumeno en sí no tiene usos directos sino más bien se usa como la materia prima en un proceso que produce dos sustancias químicas industriales valiosas: acetona y fenol.

No se han indicado los reactivos empleados en las reacciones por las cuales el etileno y el propeno se convierten en los compuestos mostrados. Debido a requisitos de las patentes, diferentes compañías con frecuencia usan procesos diferentes. Aunque los procesos pueden ser diferentes, comparten la característica común de ser eficientes en extremo. El químico industrial enfrenta el desafío de producir materiales valiosos a bajo costo. El éxito en el ambiente industrial requiere tanto una comprensión de la química como una apreciación de la economía asociada con procedimientos alternativos.

$CH_3CH{=}CH_2$ (Propeno) →

$-\!(CH_2{-}CH(CH_3))_n\!-$	Polipropileno	(35%)
$H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N$	Acrilonitrilo	(20%)
$H_2C{-}CHCH_3$ (con O en puente, epóxido)	Óxido de propileno	(10%)
$C_6H_5{-}CH(CH_3)_2$	Cumeno	(10%)
Otras sustancias químicas		(25%)

6.23 RESUMEN

Los alquenos son **hidrocarburos insaturados** y reaccionan con sustancias que se adicionan al enlace doble.

Sección 6.1 Vea la tabla 6.6.

Sección 6.2 La hidrogenación de alquenos es exotérmica. Los calores de hidrogenación pueden medirse y usarse para evaluar la estabilidad de varios tipos de enlaces dobles. La información es paralela a la obtenida de los calores de combustión.

TABLA 6.6 Reacciones de adición de los alquenos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Hidrogenación catalítica (secciones 6.1-6.3) Los alquenos reaccionan con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, paladio, rodio o níquel para formar el correspondiente alcano.	$R_2C{=}CR_2 + H_2 \xrightarrow{\text{Pt, Pd, Rh o Ni}} R_2CHCHR_2$ Alqueno, Hidrógeno, Alcano *cis*-Ciclododeceno $\xrightarrow[\text{Pt}]{H_2}$ Ciclododecano (100%)
Adición de halogenuros de hidrógeno (secciones 6.4-6.7) Un protón y un halógeno se adicionan al enlace doble de un alqueno para producir un halogenuro de alquilo. La adición procede de acuerdo con la regla de Markovnikov; el hidrógeno se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos, el halogenuro al carbono que tiene menos hidrógenos.	$RCH{=}CR'_2 + HX \longrightarrow RCH_2{-}CR'_2(X)$ Alqueno, Halogenuro de hidrógeno, Halogenuro de alquilo Metilenociclohexano ($=CH_2$) + HCl $\longrightarrow$ 1-Cloro-1-metilciclohexano (75-80%) (CH_3, Cl) Metilenociclohexano, Cloruro de hidrógeno, 1-Cloro-1-metilciclohexano (75-80%)
Adición de ácido sulfúrico (sección 6.9) Los alquenos reaccionan con ácido sulfúrico para formar hidrógeno sulfatos de alquilo. Un protón y un ion hidrógeno sulfato se adicionan al enlace doble de acuerdo con la regla de Markovnikov. Los alquenos que producen carbocationes terciarios en la protonación tienden a polimerizarse en ácido sulfúrico concentrado (sección 6.22).	$RCH{=}CR'_2 + HOSO_2OH \longrightarrow RCH_2{-}CR'_2(OSO_2OH)$ Alqueno, Ácido sulfúrico, Hidrógeno sulfato de alquilo $H_2C{=}CHCH_2CH_3 + HOSO_2OH \longrightarrow H_3C{-}CH(OSO_2OH)CH_2CH_3$ 1-Buteno, Ácido sulfúrico, Hidrógeno sulfato de *sec*-butilo
Hidratación catalizada por ácido (sección 6.10) La adición de agua al enlace doble de un alqueno tiene lugar en ácido acuoso. La adición ocurre de acuerdo con la regla de Markovnikov. Un carbocatión es un intermediario y es capturado por una molécula de agua que actúa como un nucleófilo.	$RCH{=}CR'_2 + H_2O \xrightarrow{H^+} RCH_2CR'_2(OH)$ Alqueno, Agua, Alcohol $H_2C{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow{50\%\ H_2SO_4/H_2O} (CH_3)_3COH$ 2-Metilpropeno, Alcohol *ter*-butílico (55-58%)

(*continúa*)

TABLA 6.6 Reacciones de adición de alquenos (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Hidroboración-oxidación (secciones 6.12-6.14) Esta secuencia de dos pasos logra la hidratación de los alquenos en una manera syn estereoespecífica, con una regioselectividad opuesta a la regla de Markovnikov. Un organoborano se forma por la adición electrofílica de diborano a un alqueno. La oxidación del organobo-rano intermediario con peróxido de hidrógeno completa el proceso. No ocurren rearreglos.	$RCH{=}CR'_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6,\ \text{diglima}} RCH(OH)CHR'_2$ Alqueno → Alcohol $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ H_3B{\cdot}THF} (CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2OH$ 4-Metil-1-penteno → 4-Metil-1-pentanol (80%)
Adición de halógenos (secciones 6.15-6.17) El bromo y el cloro se adicionan a los alquenos para formar dihalogenuros vecinales. Un ion halogenonio cíclico es un intermediario. Se observa adición anti estereoespecífica.	$R_2C{=}CR_2 + X_2 \longrightarrow X{-}CR_2{-}CR_2{-}X$ Alqueno, Halógeno → Dihalogenuro vecinal $H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_3 + Br_2 \longrightarrow BrCH_2{-}CH(Br)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 1-Hexeno, Bromo → 1,2-Dibromohexano (100%)
Formación de halohidrina (sección 6.18) Cuando se tratan con bromo o cloro en solución acuosa, los alquenos son convertidos en halohidrinas vecinales. Un ion halogenonio es un intermediario. El halógeno se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos. La adición es anti.	$RCH{=}CR'_2 + X_2 + H_2O \longrightarrow X{-}CH(R){-}CR'_2{-}OH + HX$ Alqueno, Halógeno, Agua → Halohidrina vecinal, Halogenuro de hidrógeno Metilenociclohexano ($C_6H_{10}{=}CH_2$) $\xrightarrow[H_2O]{Br_2}$ (1-Bromometil)ciclohexanol (1-CH_2Br, 1-OH) (89%)
Epoxidación (sección 6.19) Los peroxiácidos transfieren oxígeno al enlace doble de los alquenos para producir epóxidos. La reacción es una adición syn estereoespecífica.	$R_2C{=}CR_2 + R'COOH \text{(}R'C(O)OOH\text{)} \longrightarrow R_2C{-}CR_2 \text{ (epóxido, puente O)} + R'C(O)OH$ Alqueno, Peroxiácido → Epóxido, Ácido carboxílico 1-Metilciclohepteno + $CH_3C(O)OOH$ → 1,2-Epoxi-1-metilcicloheptano (65%) + $CH_3C(O)OH$ 1-Metilciclohepteno, Ácido peroxiacético → 1,2-Epoxi-1-metilcicloheptano (65%), Ácido acético

Sección 6.3 La hidrogenación de los alquenos es una adición syn.

Secciones 6.4-6.7 Vea la tabla 6.6. La adición de halogenuro de hidrógeno a alquenos procede por un ataque electrofílico del reactivo hacia los electrones π del enlace doble. Los carbocationes son intermediarios. La adición a alquenos no simétricos es regioselectiva.

$$\text{>C=C<} + \text{H—X} \longrightarrow {}^{+}\text{C—C—H} + \text{X}^{-} \longrightarrow \text{X—C—C—H}$$

Alqueno | Halogenuro de hidrógeno | Carbocatión | Ion halogenuro | Halogenuro de alquilo

La protonación del enlace doble ocurre en la dirección que forma el más estable de los dos carbocationes posibles.

Sección 6.8 El bromuro de hidrógeno es único entre los halogenuros de hidrógeno porque puede adicionarse a los alquenos ya sea por adición electrofílica o por radicales libres. Bajo condiciones fotoquímicas o en presencia de peróxidos se observa la adición por radicales libres, y el HBr se adiciona al enlace doble con una regioselectividad opuesta a la de la regla de Markovnikov.

$$\text{Metilenocicloheptano (=CH}_2\text{)} \xrightarrow[h\nu]{\text{HBr}} \text{(Bromometil)cicloheptano (CH}_2\text{Br, H) (61\%)}$$

Metilenocicloheptano | (Bromometil)cicloheptano (61%)

Secciones 6.9-6.10 Vea la tabla 6.6.

Sección 6.11 Las reacciones de adición y eliminación con frecuencia son reversibles, y proceden de manera espontánea en la dirección en que la energía libre G disminuye. La reacción está en equilibrio cuando $\Delta G = 0$. La energía libre se relaciona con la entalpía (H) y la entropía (S) por las ecuaciones

$$G = H - TS \qquad \text{y} \qquad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

El cambio de energía libre estándar $\Delta G°$ se relaciona con la constante de equilibrio K por la

$$\Delta G° = -RT \ln K$$

Secciones 6.12-6.20 Vea la tabla 6.6.

Sección 6.20 Los alquenos se rompen a compuestos carbonílicos por **ozonólisis**. Esta reacción es útil tanto para la síntesis (preparación de aldehídos, cetonas o ácidos carboxílicos) como para el análisis. Cuando se aplican al análisis, los compuestos carbonílicos son aislados e identificados, lo que permite deducir los sustituyentes unidos al enlace doble.

$$CH_3CH{=}C(CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. Zn, } H_2O]{\text{1. } O_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$$

3-Etil-2-penteno | Acetaldehído | 3-Pentanona

Sección 6.21 Las reacciones descritas hasta ahora pueden realizarse de manera secuencial para preparar compuestos de estructura determinada a partir de alguna materia prima indicada. La mejor forma de enfocar una síntesis es razonar hacia atrás a partir de la molécula objetivo y usar siempre reacciones de las que se tenga seguridad que funcionarán. Los 11 ejercicios que forman el problema 6.36 al final de este capítulo proporcionan algunas oportunidades para practicar.

Sección 6.22 En su **polimerización**, muchas moléculas de alqueno individuales se combinan para formar un producto de peso molecular alto. Entre los métodos para la polimerización de alquenos, la *polimerización catiónica*, la *polimerización por coordinación* y la *polimerización por radicales libres* son las más importantes. Un ejemplo de polimerización catiónica es

$$2n(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H^+} \left(\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C \\ | \\ CH_3 \end{array} - CH_2 - \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C \\ | \\ CH_3 \end{array} - CH_2 \right)_n$$

2-Metilpropeno — Poliisobutileno

PROBLEMAS

6.26 Escriba la estructura del producto orgánico principal formado en la reacción de 1-penteno con cada uno de los siguientes:

a) Cloruro de hidrógeno

b) Bromuro de hidrógeno

c) Bromuro de hidrógeno en presencia de peróxidos

d) Yoduro de hidrógeno

e) Ácido sulfúrico diluido

f) Diborano en diglima, seguido por peróxido de hidrógeno en medio básico

g) Bromo en tetracloruro de carbono

h) Bromo en agua

i) Ácido peroxiacético

j) Ozono

k) Producto de la parte *j*) tratado con cinc y agua

l) Producto de la parte *j*) tratado con sulfuro de dimetilo $(CH_3)_2S$.

6.27 Repita el problema 6.26 para 2-metil-2-buteno

6.28 Repita el problema 6.26 para 1-metilciclohexeno

6.29 Relacione los siguientes alquenos con los calores de hidrogenación apropiados:

a) 1-Penteno

b) (*E*)-4,4-Dimetil-2-penteno

c) (*Z*)-4-Metil-2-penteno

d) (*Z*)-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno

e) 2,4-Dimetil-2-penteno

Calores de hidrogenación en kJ/mol (kcal/mol): 151 (36.2); 122 (29.3); 114 (27.3); 111 (26.5); 105 (25.1).

6.30 *a*) ¿Cuántos alquenos producen 2,2,3,4,4-pentametilpentano por hidrogenación catalítica?

b) ¿Cuántos producen 2,3-dimetilbutano?

c) ¿Cuántos producen metilciclobutano?

6.31 Dos alquenos experimentan hidrogenación para producir una mezcla de *cis*- y *trans*-1,4-dimetilciclohexano. ¿Cuáles son éstos? Un tercero, sin embargo, forma sólo *cis*-1,4-dimetilciclohexano. ¿Cuál compuesto es éste?

6.32 Especifique los reactivos adecuados para convertir 3-etil-2-penteno a cada uno de los siguientes compuestos:

a) 2,3-Dibromo-3-etilpentano

b) 3-Cloro-3-etilpentano

c) 2-Bromo-3-etilpentano

d) 3-Etil-3-pentanol

e) 3-Etil-2-pentanol

f) 2,3-Epoxi-3-etilpentano

g) 3-Etilpentano

6.33 *a*) ¿Cuál alcohol primario de fórmula molecular $C_5H_{12}O$ no puede prepararse a partir de un alqueno por hidroboración-oxidación? ¿Por qué?

b) Escriba las ecuaciones que describan la preparación de tres alcoholes primarios isoméricos de fórmula molecular $C_5H_{12}O$ a partir de alquenos.

c) Escriba las ecuaciones que describan la preparación del alcohol terciario de fórmula molecular $C_5H_{12}O$ por la hidratación catalizada por ácido de dos alquenos diferentes.

6.34 Todas las reacciones siguientes se han reportado en la literatura química. Dé la estructura del producto orgánico principal en cada caso.

a) $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3 + HBr \xrightarrow{\text{sin peróxidos}}$

b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{peróxidos}]{HBr}$

c) 2-*ter*-butil-3,3-dimetil-1-buteno $\xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6}$

d) 1,2-dimetilciclohexeno (anillo con dos CH_3) $\xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6}$

e) $H_2C{=}C(CH_3)CH_2CH_2CH_3 + Br_2 \xrightarrow{CHCl_3}$

f) $(CH_3)_2C{=}CHCH_3 + Br_2 \xrightarrow{H_2O}$

g) 1-metilciclopenteno (anillo—CH_3) $\xrightarrow[H_2O]{Cl_2}$

h) $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 + CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OOH \longrightarrow$

i) (biciclo con doble enlace central) $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ O_3}$

6.35 Se aisló un solo epóxido con un rendimiento de 79-84% en la siguiente reacción. ¿Este epóxido fue A o B? Explique su razonamiento.

(triene bicíclico) $\xrightarrow{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OOH}$ A (epóxido O) o B (epóxido O)

A B

6.36 Sugiera una secuencia de reacciones adecuada para preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir de la materia prima indicada. Puede usar cualesquiera reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios.

a) 1-Propanol a partir de 2-propanol

b) 1-Bromopropano a partir de 2-bromopropano

c) 1,2-Dibromopropano a partir de 2-bromopropano

d) 1-Bromo-2-propanol a partir de 2-propanol

e) 1,2-Epoxipropano a partir de 2-propanol

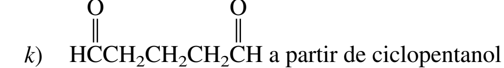
f) Alcohol *ter*-butílico a partir de alcohol isobutílico

g) Yoduro de *ter*-butilo a partir de yoduro de isobutilo

h) *trans*-2-Clorociclohexanol a partir de cloruro de ciclohexilo

i) Yoduro de ciclopentilo a partir de ciclopentano

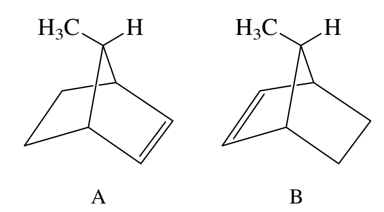
j) *trans*-1,2-Diclorociclopentano a partir de ciclopentano

k) 

a partir de ciclopentanol

6.37 Dos compuestos diferentes que tienen la fórmula molecular $C_8H_{15}Br$ se forman cuando el 1,6-dimetilciclohexeno reacciona con bromuro de hidrógeno en la oscuridad y en ausencia de peróxidos. Los mismos dos compuestos se forman a partir de 1,2-dimetilciclohexeno. ¿Cuáles son estos dos compuestos?

6.38 En la hidrogenación catalítica con un catalizador de rodio, el compuesto mostrado forma una mezcla que contiene *cis*-1-*ter*-butil-4-metilciclohexano (88%) y *trans*-1-*ter*-butil-4-metilciclohexano (12%). Con este resultado estereoquímico en mente, considere la reacción en *a*) y *b*).



4-*ter*-Butil(metileno)ciclohexano

a) ¿Cuáles dos productos se forman en la epoxidación de 4-*ter*-butil(metileno)ciclohexano?

b) ¿Cuáles dos productos se forman en la hidroboración-oxidación de 4-*ter*-butil(metileno)ciclohexano? ¿Cuál piensa que predominará?

6.39 El compuesto A experimenta hidrogenación catalítica mucho más rápido que el compuesto B. ¿Por qué?

H_3C H H_3C H

A B

6.40 La hidrogenación catalítica del 1,4-dimetilciclopenteno produce una mezcla de dos productos. Identifíquelos. Uno de ellos se forma en cantidades mucho mayores que el otro (razón observada = 10:1). ¿Cuál es el producto principal?

6.41 Hay dos productos que pueden formarse por la adición syn de hidrógeno al 2,3-dimetilbiciclo[2.2.1]-2-hepteno. Escriba sus estructuras moleculares.

CH_3
CH_3

2,3-Dimetilbiciclo[2.2.1]-2-hepteno

6.42 La hidrogenación de 3-careno es, en principio, capaz de formar dos productos estereoisoméricos. Escriba sus estructuras. Sólo uno de ellos fue obtenido en realidad por hidrogenación catalítica sobre platino. ¿Cuál piensa que se formó? Explique su razonamiento con la ayuda de un dibujo.

CH_3
H
H_3C H
CH_3

3-Careno

6.43 Complete la siguiente tabla agregando signos + y – a las columnas $\Delta H°$ y $\Delta S°$ de modo que correspondan al efecto de la temperatura en una reacción reversible.

La reacción es	Signo de $\Delta H°$	Signo de $\Delta S°$
a) Exergónica en todas las temperaturas		
b) Exergónica a temperatura baja; endergónica a temperatura alta		
c) Endergónica en todas las temperaturas		
d) Endergónica a temperatura baja; exergónica a temperatura alta		

6.44 La yodación de etileno a 25°C se caracteriza por los valores termodinámicos mostrados.

$$H_2C{=}CH_2(g) \; + \; I_2(g) \; \rightleftharpoons \; ICH_2CH_2I(g)$$

$\Delta H° = -48$ kJ

$\Delta S° = -0.13$ kJ/K

a) Calcule $\Delta G°$ y K a 25°C.

b) ¿La reacción es exergónica o endergónica a 25°C?

c) ¿Qué le sucede a K conforme aumenta la temperatura?

6.45 En un proceso industrial usado en forma amplia, la mezcla de etileno y propeno que se obtiene por deshidrogenación de gas natural se pasa por ácido sulfúrico concentrado. Se agrega agua, y la solución se calienta para hidrolizar el hidrógeno sulfato de alquilo. El producto es casi exclusivamente un alcohol único. ¿Este alcohol es etanol, 1-propanol o 2-propanol? ¿Por qué se forma este particular en forma casi exclusiva?

6.46 Con base en el mecanismo de la hidratación catalizada por ácidos, ¿puede sugerir una razón por la que es probable que la reacción

$$H_2C{=}CHCH(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH(CH_3)_2$$

no sería un buen método para la síntesis de 3-metil-2-butanol?

6.47 Como un método para la preparación de alquenos, un punto débil en la deshidratación de los alcoholes catalizada por ácidos es que el alqueno (o mezcla de alquenos) formado inicialmente a veces se isomeriza bajo las condiciones de su formación. Escriba un mecanismo por pasos que muestre cómo el 2-metil-1-buteno podría isomerizarse a 2-metil-2-buteno en presencia de ácido sulfúrico.

6.48 Cuando se agrega bromo a una solución de 1-hexeno en metanol, los productos principales de la reacción son como se muestra:

$$\underset{\text{1-Hexeno}}{H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_3} \xrightarrow[CH_3OH]{Br_2} \underset{\text{1,2-Dibromohexano}}{BrCH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_3} + \underset{\text{1-Bromo-2-methoxihexano}}{BrCH_2\underset{\displaystyle OCH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_3}$$

el 1,2-dibromohexano no se convierte a 1-bromo-2-metoxihexano bajo las condiciones de la reacción. Sugiera un mecanismo razonable para la formación del 1-bromo-2-metoxihexano.

6.49 La reacción del tiocianógeno (N≡CS—SC≡N) con *cis*-cicloocteno procede por adición anti.

$$\text{cicloocteno} \xrightarrow{NCSSCN} \text{ciclooctano con SCN (cuña) y SCN (rayado) en posición trans}$$

Se presume que un ion *sulfonio* en puente es un intermediario. Escriba un mecanismo por pasos para esta reacción.

6.50 Con base en el mecanismo de polimerización catiónica, prediga los alquenos de fórmula molecular $C_{12}H_{24}$ que pueden formarse de manera más razonable cuando el 2-metilpropeno [$(CH_3)_2C{=}CH_2$] es tratado con ácido sulfúrico.

6.51 Al ser calentado con una solución de etóxido de sodio en etanol, el compuesto A ($C_7H_{15}Br$) produce una mezcla de dos alquenos B y C, cada uno de los cuales tiene la fórmula molecular C_7H_{14}. La hidrogenación catalítica del isómero principal B o el isómero menor C sólo produce 3-etilpentano. Sugiera estructuras para los compuestos A, B y C consistentes con estas observaciones.

6.52 El compuesto A ($C_7H_{15}Br$) no es un bromuro de alquilo primario. Produce un solo alqueno (compuesto B) al ser calentado con etóxido de sodio en etanol. La hidrogenación del compuesto B produce 2,4-dimetilpentano. Identifique los compuestos A y B.

6.53 Los compuestos A y B son isómeros de fórmula molecular $C_9H_{19}Br$. Ambos producen el mismo alqueno C como el producto exclusivo de eliminación al ser tratados con *ter*-butóxido de potasio en sulfóxido de dimetilo. La hidrogenación del alqueno C forma 2,3,3,4-tetrametilpentano. ¿Cuáles son las estructuras de los compuestos A y B y del alqueno C?

6.54 El alcohol A ($C_{10}H_{18}O$) es convertido en una mezcla de alquenos B y C al ser calentado con hidrógeno sulfato de potasio ($KHSO_4$). La hidrogenación catalítica de B y C forma el mismo producto. Suponiendo que la hidrogenación del alcohol A procede sin rearreglos, deduzca las estructuras del alcohol A y el alqueno C.

Compuesto B

6.55 Se obtuvo una mezcla de tres alquenos (A, B y C) por la deshidratación del 1,2-dimetilciclohexanol. La composición de la mezcla fue A (3%), B (31%) y C (66%). La hidrogenación catalítica de A, B o C forma 1,2-dimetilciclohexano. Los tres alquenos pueden equilibrarse calentándolos con ácido sulfúrico para formar una mezcla que contiene A (0%), B (15%) y C (85%). Identifique A, B y C.

6.56 La reacción del 3,3-dimetil-1-buteno con yoduro de hidrógeno produce dos compuestos A y B, cada uno de los cuales tiene la fórmula molecular $C_6H_{13}I$, en la proporción A:B = 90:10. El compuesto A, al ser calentado con hidróxido de potasio en alcohol *n*-propílico, forma sólo 3,3-dimetil-1-buteno. El compuesto B experimenta eliminación bajo estas condiciones para formar 2,3-dimetil-2-buteno como el producto principal. Sugiera estructuras para los compuestos A y B, y escriba un mecanismo razonable para la formación de cada uno.

6.57 La deshidratación de 2,2,3,4,4-pentametil-3-pentanol forma dos alquenos, A y B. La ozonólisis del alqueno A con punto de ebullición más bajo forma formaldehído ($H_2C{=}O$) y 2,2,4,4-tetrametil-3-pentanona. La ozonólisis de B produce formaldehído y 3,3,4,4-tetrametil-2-pentanona. Identifique A y B, y sugiera una explicación para la formación de B en la reacción de deshidratación.

$(CH_3)_3C\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}C(CH_3)_3$

2,2,4,4-Tetrametil-3-pentanona

$CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}}C(CH_3)_3$

3,3,4,4-Tetrametil-2-pentanona

6.58 El compuesto A ($C_7H_{13}Br$) es un bromuro terciario. Por tratamiento con etóxido de sodio en etanol, A se convierte en B (C_7H_{12}). La ozonólisis de B da C como el único producto. Deduzca las estructuras de A y B. ¿Cuál es el símbolo para el mecanismo de reacción por el que A se convierte en B bajo las condiciones de reacción?

$CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}H$

Compuesto C

6.59 El aceite de sándalo de las Indias Orientales contiene un hidrocarburo al que se le da el nombre de *santeno* (C_9H_{14}). La ozonólisis del santeno seguida por hidrólisis forma el compuesto A. ¿Cuál es la estructura del santeno?

$CH_3C(=O)$, $C(=O)CH_3$, H, H

Compuesto A

6.60 El *sabineno* y el Δ^3-*careno* son productos naturales isoméricos con la fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. *a*) La ozonólisis del sabineno seguida por hidrólisis en presencia de cinc da el compuesto A. ¿Cuál es la estructura del sabineno? ¿Qué otro compuesto se forma en la ozonólisis? *b*) La ozonólisis del Δ^3-*careno* seguida por hidrólisis en presencia de cinc da el compuesto B. ¿Cuál es la estructura del Δ^3-*careno*?

O, $CH(CH_3)_2$ — Compuesto A

$CH_3C(=O)CH_2$, $CH_2C(=O)H$, H, H, H_3C, CH_3 — Compuesto B

6.61 El atrayente sexual por el que la mosca común hembra atrae al macho tiene la fórmula molecular $C_{23}H_{46}$. La hidrogenación catalítica produce un alcano de fórmula molecular $C_{23}H_{48}$. La ozonólisis produce

$$CH_3(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \quad y \quad CH_3(CH_2)_{12}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

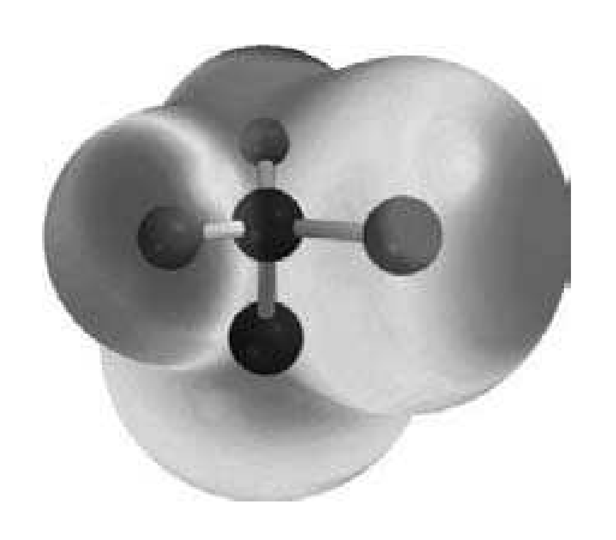
¿Cuál es la estructura del atrayente sexual de la mosca común?

6.62 Un cierto compuesto de fórmula molecular $C_{19}H_{38}$ fue aislado del aceite de pescado y del plancton. Por hidrogenación forma 2,6,10,14-tetrametilpentadecano. La ozonólisis da $(CH_3)_2C{=}O$ y un aldehído de 16 carbonos. ¿Cuál es la estructura del producto natural? ¿Cuál es la estructura del aldehído?

6.63 El atrayente sexual del gusano perforador del duraznero hembra contiene, entre otros componentes, un compuesto de fórmula molecular $C_{21}H_{40}$ que produce

$$CH_3(CH_2)_{10}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \quad CH_3(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \quad y \quad H\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

por ozonólisis. ¿Cuál es la constitución de este material?



Estereoquímica

Esbozo del capítulo

7.1 QUIRALIDAD MOLECULAR: ENANTIÓMEROS . . . 288
7.2 EL CENTRO DE QUIRALIDAD . . . 290
7.3 SIMETRÍA EN ESTRUCTURAS AQUIRALES . . . 292
7.4 ACTIVIDAD ÓPTICA . . . 293
7.5 CONFIGURACIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA . . . 295
7.6 EL SISTEMA DE NOTACIÓN *R-S* DE CAHN-INGOLD-PRELOG . . . 296
7.7 PROYECCIONES DE FISCHER . . . 298
7.8 PROPIEDADES DE LOS ENANTIÓMEROS . . . 300
■ *Fármacos quirales* . . . 301
7.9 REACCIONES QUE CREAN UN CENTRO DE QUIRALIDAD . . . 303
7.10 MOLÉCULAS QUIRALES CON DOS CENTROS DE QUIRALIDAD . . . 306
7.11 MOLÉCULAS AQUIRALES CON DOS CENTROS DE QUIRALIDAD . . . 308
7.12 MOLÉCULAS CON MÚLTIPLES CENTROS DE QUIRALIDAD . . . 310
■ *Quiralidad de ciclohexanos disustituidos* . . . 311
7.13 REACCIONES QUE PRODUCEN DIASTERÓMEROS . . . 312
7.14 RESOLUCIÓN DE ENANTIÓMEROS . . . 314

CAPÍTULO 7

7.15 POLÍMEROS ESTEREORREGULARES 317
7.16 CENTROS DE QUIRALIDAD DISTINTOS DEL CARBONO 318
7.17 RESUMEN 319
PROBLEMAS 322

La *estereoquímica* es la química en tres dimensiones. Sus fundamentos fueron establecidos por Jacobus van't Hoff* y Joseph Achille Le Bel en 1874. Van't Hoff y Le Bel propusieron de manera independiente que los cuatro enlaces al carbono estaban dirigidos hacia los vértices de un tetraedro. Una consecuencia de un arreglo tetraédrico de los enlaces del carbono es que dos compuestos pueden ser diferentes debido a que el arreglo de sus átomos en el espacio es diferente. Los isómeros que tienen la misma constitución pero difieren en el arreglo espacial de sus átomos son llamados **estereoisómeros**. Ya se tiene experiencia considerable con ciertos tipos de estereoisómeros, aquellos que implican patrones de sustitución cis y trans en alquenos y en cicloalcanos.

Los objetivos principales de este capítulo son desarrollar un conocimiento acerca de las moléculas como objetos tridimensionales y familiarizarse con los principios, los términos y la notación de la estereoquímica. Para comprender plenamente la química orgánica y biológica es necesario conocer los requerimientos espaciales para las interacciones entre moléculas; en este capítulo se proporciona la base para esa comprensión.

*Van't Hoff recibió el primer premio Nobel de Química en 1901 por su trabajo en dinámica química y presión osmótica, dos temas muy alejados de la estereoquímica.

7.1 QUIRALIDAD MOLECULAR: ENANTIÓMEROS

Todo tiene una imagen especular, pero no todas las cosas son superponibles con ella. La superponibilidad caracteriza a muchos objetos que se usan en forma cotidiana. Tazas y platos, tenedores y cucharas, sillas y camas son todos idénticos a sus imágenes especulares. Sin embargo, muchos otros objetos, y esto es lo más interesante, no lo son. Su mano izquierda y su mano derecha, por ejemplo, son imágenes especulares entre sí pero no pueden hacerse coincidir punto por punto, palma a palma, nudillo a nudillo, en tres dimensiones. En 1894, William Thomson (lord Kelvin) acuñó una palabra para esta propiedad. Estableció que un objeto es **quiral** si no es superponible con su imagen especular. Aplicando el término de Thomson a la química, se dice que *una molécula es quiral si sus dos formas de imagen especular no son superponibles en tres dimensiones*. La palabra *quiral* se deriva de la palabra griega *cheir*, que significa "mano", y es apropiada para hablar de la "lateralidad" de las moléculas. Lo opuesto de quiral es **aquiral**. Una molécula que *es* superponible en su imagen especular es aquiral.

En química orgánica, la quiralidad ocurre con más frecuencia en moléculas que contienen un carbono unido a cuatro grupos diferentes. Un ejemplo es el bromoclorofluorometano (BrClFCH).



Bromoclorofluorometano

Como se muestra en la figura 7.1, las dos imágenes especulares del bromoclorofluorometano no pueden superponerse entre sí. *Debido a que las dos imágenes especulares del bromoclorofluorometano no son superponibles*, *el BrClFCH es quiral*.

El bromoclorofluorometano es un compuesto conocido, y se han descrito muestras enriquecidas de manera selectiva con cada enantiómero en la literatura química. En 1989, en la Universidad Politécnica (Brooklyn, Nueva York), dos químicos describieron un método para la preparación de BrClFCH, que es de manera predominante un enantiómero.

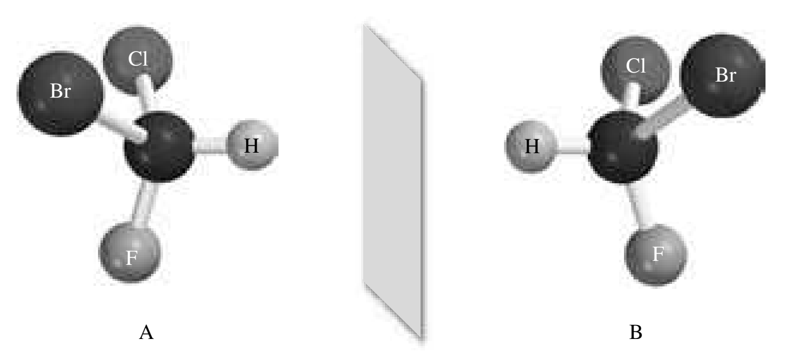
Las imágenes especulares del bromoclorofluorometano tienen la misma constitución. Es decir, los átomos están conectados en el mismo orden, pero difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio; son **estereoisómeros**. Los estereoisómeros que se relacionan como un objeto y su imagen especular no superponible se clasifican como **enantiómeros**. La palabra *enantiómero* describe una relación particular entre dos objetos. No puede observarse una sola molécula aislada y preguntar si es un enantiómero, de la misma manera en que no se puede observar a una persona y preguntar: "¿Esta persona es un primo?" Además, del mismo modo que un objeto tiene una imagen especular, y sólo una, una molécula quiral puede tener un enantiómero, y sólo uno.

Observe en la figura 7.1*c*, donde los dos enantiómeros del bromoclorofluorometano tienen una orientación similar, que la diferencia entre ellos corresponde a un intercambio de las posiciones del bromo y el cloro. Por lo general, es así para especies del tipo C(w, x, y, z), donde w, x, y y z son átomos o grupos diferentes, en los que un intercambio de dos de ellos convierte una estructura en su enantiómero, pero un intercambio de tres regresa a la estructura original, aunque en una orientación diferente.

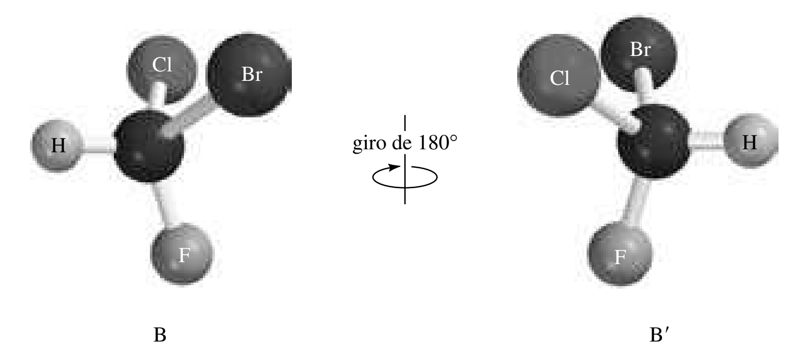
Considere a continuación una molécula como el clorodifluorometano (ClF_2CH), en la que dos de los átomos unidos al carbono son iguales. En la figura 7.2 se muestran dos modelos moleculares del ClF_2CH dibujados de modo que sean imágenes especulares. Como es evidente en estas ilustraciones, es sólo cuestión de unir los dos modelos de manera que todos los átomos correspondan. *Debido a que las representaciones de imágenes especulares del clorodifluorometano son superponibles entre sí*, *el ClF_2CH es aquiral*.

La prueba de quiralidad más segura es un examen cuidadoso de las imágenes especulares para determinar su superponibilidad. Trabajar con modelos proporciona la mejor práctica para tratar a las moléculas como objetos tridimensionales, por lo que se recomienda con insistencia.

a) Las estructuras A y B son representaciones de imágenes especulares del bromoclorofluorometano (BrClFCH).



b) Para probar la superponibilidad, reoriente B, girándolo 180°.



c) Compare A y B′. Los dos no corresponden. A y B′ no pueden superponerse entre sí. Por consiguiente, el bromoclorofluorometano es una molécula quiral. Las dos formas de imagen especular son enantiómeros entre sí.

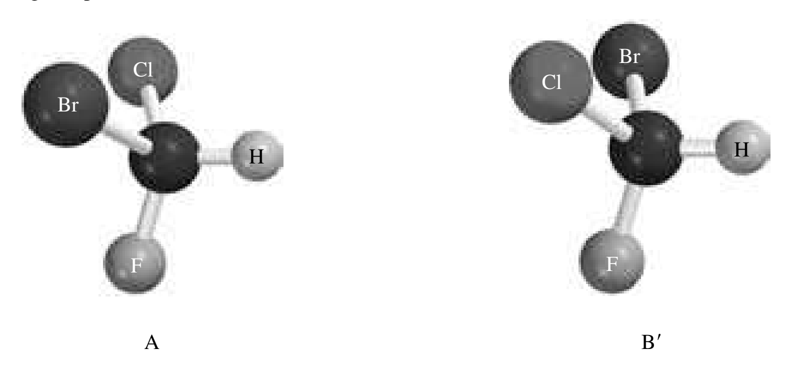


FIGURA 7.1 Una molécula con cuatro grupos diferentes unidos al mismo carbono es quiral. Sus dos formas de imagen especular no son superponibles.

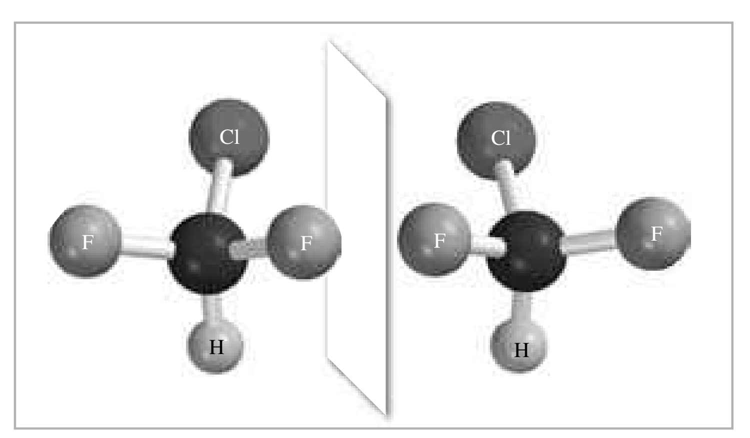


FIGURA 7.2 Las formas de imagen especular del clorodifluorometano son superponibles entre sí. El clorodifluorometano es aquiral.

7.2 EL CENTRO DE QUIRALIDAD

Como se acaba de ver, las moléculas del tipo general

$$w-\overset{x}{\underset{z}{C}}-y$$

Las recomendaciones de la IUPAC de 1996 para términos estereoquímicos pueden verse en http://www-.chem.qmw.ac.uk/iupac/stereo

son quirales cuando *w*, *x*, *y* y *z* son diferentes. En 1996, la IUPAC recomendó que un átomo de carbono tetraédrico que lleva cuatro átomos o grupos diferentes fuera llamado **centro de quiralidad**, término que aquí se usará. Varios términos anteriores, incluyendo *centro asimétrico*, *carbono asimétrico*, *centro quiral*, *centro estereogénico* y *estereocentro*, aún se usan en forma amplia.

Notar la presencia de un centro de quiralidad (pero no más de uno) es una forma simple y rápida de determinar si una molécula es quiral. Por ejemplo, C-2 es un centro de quiralidad en el 2-butanol; está unido a H, OH, CH_3 y CH_3CH_2 como sus cuatro grupos diferentes. De forma contrastante, ninguno de los átomos de carbono tiene cuatro grupos diferentes en el alcohol 2-propanol, que es aquiral.

$$H_3C-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-CH_2CH_3 \qquad H_3C-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-CH_3$$

2-Butanol
Quiral: cuatro grupos diferentes en C-2

2-Propanol
Aquiral: dos de los grupos en C-2 son iguales

PROBLEMA 7.1

Examine los siguientes compuestos en busca de centros de quiralidad:

a) 2-Bromopentano
b) 3-Bromopentano
c) 1-Bromo-2-metilbutano
d) 2-Bromo-2-metilbutano

SOLUCIÓN MUESTRA Un carbono con cuatro grupos diferentes unidos a él es un centro de quiralidad. *a*) En el 2-bromopentano, C-2 satisface este requisito. *b*) Ninguno de los carbonos en el 3-bromopentano tiene cuatro sustituyentes diferentes, por tanto, ninguno de sus átomos es un centro de quiralidad.

$$H_3C-\overset{H}{\underset{Br}{C}}-CH_2CH_2CH_3 \qquad CH_3CH_2-\overset{H}{\underset{Br}{C}}-CH_2CH_3$$

2-Bromopentano

3-Bromopentano

Las moléculas con centros de quiralidad son muy comunes, tanto como sustancias de origen natural como en los productos de síntesis química. (Los carbonos que son parte de un enlace doble o un enlace triple no pueden ser centros de quiralidad.)

$$CH_3CH_2CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_2CH_3}{C}}-CH_2CH_2CH_2CH_3 \qquad (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2-\overset{CH_3}{\underset{OH}{C}}-CH{=}CH_2$$

4-Etil-4-metiloctano
(un alcano quiral)

Linalool
(un aceite de olor agradable obtenido de las flores de naranjo)

Un átomo de carbono en un anillo puede ser un centro de quiralidad si tiene dos grupos diferentes, y si la ruta trazada alrededor del anillo, a partir de ese carbono, en una dirección es diferente de la trazada en la otra. El átomo de carbono que tiene el grupo metilo en el 1,2-epoxipropano, por ejemplo, es un centro de quiralidad. La secuencia de grupos es O—CH_2 conforme se procede en dirección de las manecillas del reloj alrededor del anillo a partir de ese átomo, pero es H_2C—O en dirección contraria a la de las manecillas del reloj. Del mismo modo, C-4 es un centro de quiralidad en el limoneno.

H_2C—$CHCH_3$ (anillo con O)

1,2-Epoxipropano
(producto de la epoxidación
del propeno)

Limoneno
(un constituyente
del aceite del limón)

PROBLEMA 7.2

Identifique los centros de quiralidad, si hay alguno, en

a) 2-Ciclopentenol y 3-ciclopentenol

b) 1,1,2-Trimetilciclobutano y 1,1,3-trimetilciclobutano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El carbono que tiene el hidroxilo en el 2-ciclopentenol es un centro de quiralidad. No hay centro de quiralidad en el 3-ciclopentenol debido a que la secuencia de átomos 1 → 2 → 3 → 4 → 5 es equivalente sin importar si se procede en el sentido de las manecillas del reloj o en sentido contrario a ellas.

2-Ciclopentenol

3-Ciclopentenol
(no tiene centro de quiralidad)

Incluso los isótopos califican como sustituyentes diferentes en un centro de quiralidad. La estereoquímica de la oxidación biológica de un derivado del etano, que es quiral debido a los átomos de deuterio (D = ^2H) y tritio (T = ^3H) en el carbono, se ha estudiado y se ha demostrado que procede como sigue:

$$\text{C(D)(T)(H)}-CH_3 \xrightarrow{\text{oxidación biológica}} \text{C(D)(T)(HO)}-CH_3$$

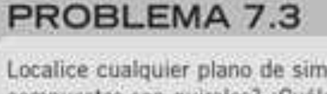
La relación estereoquímica entre el reactivo y el producto, revelada por el marcado isotópico, muestra que el oxígeno se une al carbono en el mismo lado en que se pierde el H. Como se verá en éste y en los capítulos siguientes, determinar los aspectos tridimensionales de una transformación química o bioquímica puede ser una herramienta sutil, pero poderosa, para comprender mejor la forma en que ocurren estas reacciones.

Un punto final muy importante: *Todo lo que se ha dicho en esta sección es concerniente a moléculas que tienen sólo un centro de quiralidad; las moléculas con más de un centro de quiralidad pueden ser quirales o no*. Las moléculas que tienen más de un centro de quiralidad se expondrán en las secciones 7.10 a 7.13.

7.3 SIMETRÍA EN ESTRUCTURAS AQUIRALES

En ocasiones, ciertas características estructurales pueden ayudar a determinar por inspección si una molécula es quiral o aquiral. Por ejemplo, una molécula que tiene un *plano de simetría* o un *centro de simetría* es superponible en su imagen especular y es aquiral.

Un **plano de simetría** diseca una molécula de modo que una mitad de la molécula es la imagen especular de la otra mitad. La molécula aquiral clorodifluorometano, por ejemplo, tiene un plano de simetría, como se muestra en la figura 7.3.



PROBLEMA 7.3

Localice cualquier plano de simetría en cada uno de los siguientes compuestos. ¿Cuáles de los compuestos son quirales? ¿Cuáles son aquirales?

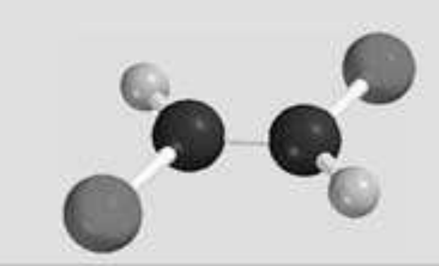
a) (*E*)-1,2-Dicloroeteno

b) (*Z*)-1,2-Dicloroeteno

c) *cis*-1,2-Diclorociclopropano

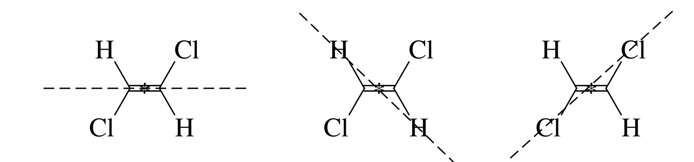
d) *trans*-1,2-Diclorociclopropano

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* (*E*)-1,2-Dicloroeteno es plano. El plano molecular es un plano de simetría. Identificar un plano de simetría indica que la molécula es aquiral.



Un punto en el centro de una molécula es un **centro de simetría** si cualquier línea trazada a partir de él hasta algún elemento de la estructura encuentra un elemento idéntico cuando se extiende una distancia igual en la dirección opuesta. El (*E*)-1,2-dicloroeteno, por ejemplo, tiene un centro de simetría además del plano de simetría descrito en el problema 7.3. Ambos carbonos son equidistantes del centro de la molécula y se encuentran en la línea (línea punteada horizontal izquierda) que pasa por el centro. Del mismo modo, ambos hidrógenos tienen una distancia igual hacia el centro y se encuentran en la línea punteada diagonal (centro), y ambos cloros tienen una distancia igual y se encuentran en la línea punteada diagonal (derecha).

Entre los compuestos del problema 7.3, sólo el (*E*)-1,2-dicloroeteno tiene un centro de simetría.



Los planos de simetría son más fáciles de identificar y más comunes que los centros de simetría. Debido a que cualquiera es suficiente para hacer aquiral una molécula, tiene sentido buscar primero un plano de simetría. Una molécula que carece de plano o centro de simetría es *probable* que sea quiral, pero deberá aplicarse la prueba de la superponibilidad para asegurarse de que así sea.

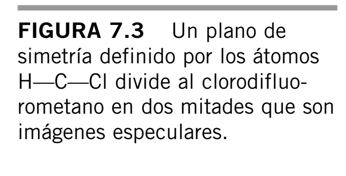
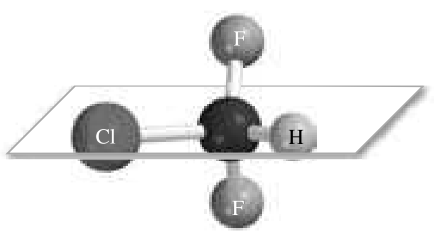


FIGURA 7.3 Un plano de simetría definido por los átomos H—C—Cl divide al clorodifluorometano en dos mitades que son imágenes especulares.



7.4 ACTIVIDAD ÓPTICA

El fenómeno de actividad óptica fue descubierto por el físico francés Jean-Baptiste Biot en 1815.

Los hechos experimentales que llevaron a van't Hoff y Le Bel a proponer que las moléculas que tienen la misma constitución podían diferir en el arreglo de sus átomos en el espacio, conciernen a la propiedad física de la actividad óptica. La **actividad óptica** es la capacidad de una sustancia quiral para rotar el **plano de la luz polarizada**, y se mide usando un instrumento llamado **polarímetro** (figura 7.4).

La luz usada para medir la actividad óptica tiene dos propiedades: consta de una sola longitud de onda y está polarizada en un plano. La longitud de onda usada con más frecuencia es 589 nm (llamada *línea D*), la cual corresponde a la luz amarilla producida por una lámpara de sodio. A excepción de emitir luz de una sola longitud de onda, una lámpara de sodio es como cualquier otra, en la que su luz no está polarizada, lo que significa que el plano de su vector de campo eléctrico puede tener cualquier orientación a lo largo de la línea de su trayectoria. Un rayo de luz no polarizada es transformado en luz polarizada en un plano, pasándolo a través de un filtro polarizador que elimina todas las ondas, excepto aquellas que tienen su vector de campo eléctrico en el mismo plano. Esta luz polarizada en un plano pasa ahora a través del tubo de muestra que contiene la sustancia que se va a examinar, ya sea en fase líquida o como una solución en un disolvente adecuado (por lo general, agua, etanol o cloroformo). La muestra es "ópticamente activa" si rota el plano de la luz polarizada. La dirección y la magnitud de la rotación se miden usando un segundo filtro polarizador (el "analizador"), y la rotación observada se cita como α.

Para ser ópticamente activa, *la muestra debe contener una sustancia quiral y un enantiómero debe estar presente en exceso* en *relación* con el *otro*. Se dice que una sustancia que no rota el plano de la luz polarizada es ópticamente inactiva. *Todas las sustancias aquirales son ópticamente inactivas*.

¿Qué causa la rotación óptica? El plano de polarización de una onda luminosa experimenta una rotación diminuta cuando encuentra una molécula quiral. Las formas enantioméricas de una molécula quiral causan una rotación del plano de polarización en cantidades exactamente iguales pero en direcciones opuestas. Por consiguiente, una solución que contiene cantidades iguales de un par de enantiómeros no exhibe rotación neta, debido a que todos los incrementos diminutos de la rotación en el sentido de las manecillas del reloj producida por moléculas de una "lateralidad" son cancelados por un número igual de incrementos de rotación en sentido contrario producidos por moléculas de la lateralidad opuesta.

Las mezclas que contienen cantidades iguales de enantiómeros se llaman **mezclas racémicas**. Éstas son ópticamente inactivas. A la inversa, cuando un enantiómero está presente en exceso, se observa una rotación neta del plano de polarización. En el límite, donde todas las

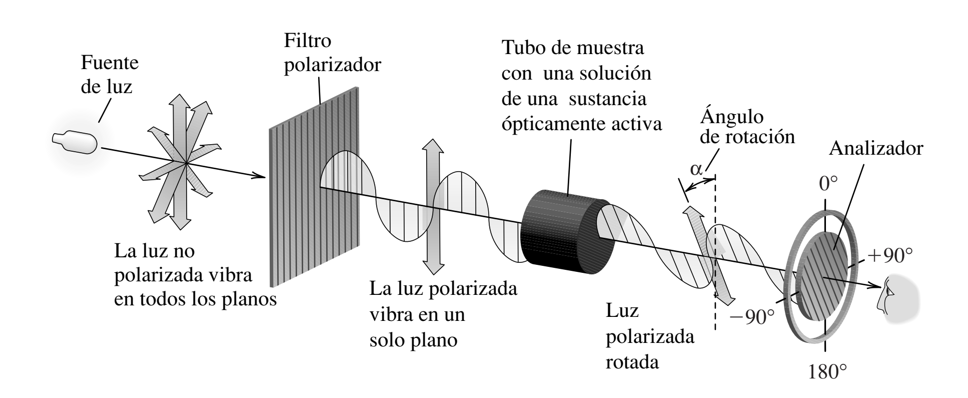


FIGURA 7.4 La lámpara de sodio emite luz que vibra en todos los planos. Cuando la luz pasa a través del primer filtro polarizador, sólo emerge un plano de vibración. El rayo polarizado en un plano entra en el compartimiento de la muestra, el cual contiene una solución enriquecida con uno de los enantiómeros de una sustancia quiral. El plano rota a medida que pasa a través de la solución. Un segundo filtro polarizador (llamado analizador) está unido a un anillo movible, calibrado en grados, que se usa para medir el ángulo de rotación α. (Adaptado de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, Nueva York, 2003, p. 618.)

moléculas son de la misma lateralidad, se dice que la sustancia es **ópticamente pura**. La pureza óptica, o *porcentaje de exceso enantiomérico*, se define como:

Pureza óptica = porcentaje de exceso enantiomérico
= porcentaje de un enantiómero − porcentaje del otro enantiómero

Por tanto, un material que tiene 50% de pureza óptica contiene 75% de un enantiómero y 25% del otro.

La rotación del plano de la luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj es tomada como positiva (+), y la rotación en sentido contrario es tomada como negativa (–). Los términos que se usaban antes para las rotaciones positiva y negativa eran *dextrógiro* y *levógiro*, de los prefijos latinos *dextro*- ("a la derecha") y *levo*- ("a la izquierda"), respectivamente. En otro tiempo se usaron los símbolos *d* y *l* para distinguir entre las formas enantioméricas de una sustancia. Por tanto, el enantiómero dextrógiro del 2-butanol se llamaba *d*-2-butanol y la forma levógira, *l*-2-butanol; una mezcla racémica de los dos se conocía como *dl*-2-butanol. La costumbre actual favorece el uso de signos algebraicos, como en (+)-2-butanol, (–)-2-butanol y (±)-2-butanol, respectivamente.

La rotación α observada de una sustancia ópticamente pura depende de cuántas moléculas encuentre el rayo de luz. Un tubo de un polarímetro lleno, del doble de largo de otro, produce el doble de la rotación observada, al igual que lo hace una solución doblemente concentrada. Para relacionar los efectos de la longitud y la concentración, los químicos han definido el término **rotación específica**, dándole el símbolo [α]. La rotación específica se calcula a partir de la rotación observada de acuerdo con la expresión

Si la concentración se expresa en gramos por mililitro de solución en lugar de gramos por 100 mL, una expresión equivalente es

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{cl}$$

$$[\alpha] = \frac{100\alpha}{cl}$$

donde *c* es la concentración de la muestra en gramos por 100 mL de solución y *l* es la longitud del tubo del polarímetro en decímetros. (Un decímetro es igual a 10 cm.)

La rotación específica es una propiedad física de una sustancia, igual que el punto de fusión, el punto de ebullición, la densidad y la solubilidad. Por ejemplo, el ácido láctico obtenido de la leche es, exclusivamente, un solo enantiómero. Se cita su rotación específica en la forma $[\alpha]_D^{25} = +3.8°$. La temperatura en grados Celsius y la longitud de onda de la luz en la que se hace la medición se indican como superíndice y subíndice, respectivamente.

PROBLEMA 7.4

El colesterol, cuando se aísla de fuentes naturales, se obtiene como un solo enantiómero. La rotación α observada de una muestra de 0.3 g de colesterol en una solución de 15 ml de cloroformo contenida en un tubo de polarímetro de 10 cm es −0.78°. Calcule la rotación específica del colesterol.

PROBLEMA 7.5

Se preparó una muestra de colesterol sintético que consta por completo de (+)-colesterol. Este (+)-colesterol sintético fue mezclado con algo de (–)-colesterol natural. La mezcla mostró una rotación específica $[\alpha]_D^{20}$ de –13°. ¿Qué fracción de la mezcla era (+)-colesterol? (*Nota*: Debe usar la solución al problema 7.4 para la rotación específica del (–)-colesterol.)

Para distinguir entre enantiómeros es conveniente poner como prefijo el signo de rotación al nombre de la sustancia. Por ejemplo, se hace referencia a uno de los enantiómeros del 2-butanol como (+)-2-butanol y al otro como (−)-2-butanol. El (+)-2-butanol ópticamente puro tiene una rotación específica $[\alpha]_D^{27}$ de +13.5°; el (−)-2-butanol ópticamente puro tiene una rotación específica $[\alpha]_D^{27}$ de −13.5°, exactamente opuesta.

7.5 CONFIGURACIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA

El arreglo espacial tridimensional exacto de los sustituyentes en un centro de quiralidad es su **configuración absoluta**. Ni el signo ni la magnitud de la rotación por sí solos pueden indicar la configuración absoluta de una sustancia. Por tanto, una de las siguientes estructuras es (+)-2-butanol y la otra es (–)-2-butanol, pero sin información adicional no se pueden distinguir una de otra.

CH_3CH_2, H, C—OH, H_3C | H, CH_2CH_3, HO—C, CH_3

En diversos lugares de este capítulo se utilizarán recuadros para llamar la atención sobre estructuras que son enantiómeros.

Aunque no se conocía ninguna configuración absoluta para sustancia alguna hasta mediados del siglo XX, los químicos orgánicos habían determinado en forma experimental las configuraciones de miles de compuestos relacionados entre sí (sus **configuraciones relativas**) mediante interconversiones químicas. Para ilustrar, considere el (+)-3-buten-2-ol. La hidrogenación de este compuesto produce (+)-2-butanol.

$$CH_3CH(OH)CH{=}CH_2 + H_2 \xrightarrow{Pd} CH_3CH(OH)CH_2CH_3$$

3-Buten-2-ol $[\alpha]_D^{27}$ +33.2° — Hidrógeno — 2-Butanol $[\alpha]_D^{27}$ +13.5°

Debido a que la hidrogenación del enlace doble no implica ninguno de los enlaces del centro de quiralidad, el arreglo espacial de los sustituyentes en el (+)-3-buten-2-ol debe ser igual que el de los sustituyentes en el (+)-2-butanol. El hecho de que estos dos compuestos tengan el mismo signo de rotación cuando tienen la misma configuración relativa se establece por el experimento de hidrogenación; no podía haberse predicho antes del experimento.

Los compuestos que tienen la misma configuración relativa con frecuencia tienen rotaciones ópticas de signo opuesto. Por ejemplo, el tratamiento del (–)-2-metil-1-butanol con bromuro de hidrógeno lo convierte en (+)-1-bromo-2-metilbutano.

$$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2OH + HBr \longrightarrow CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2Br + H_2O$$

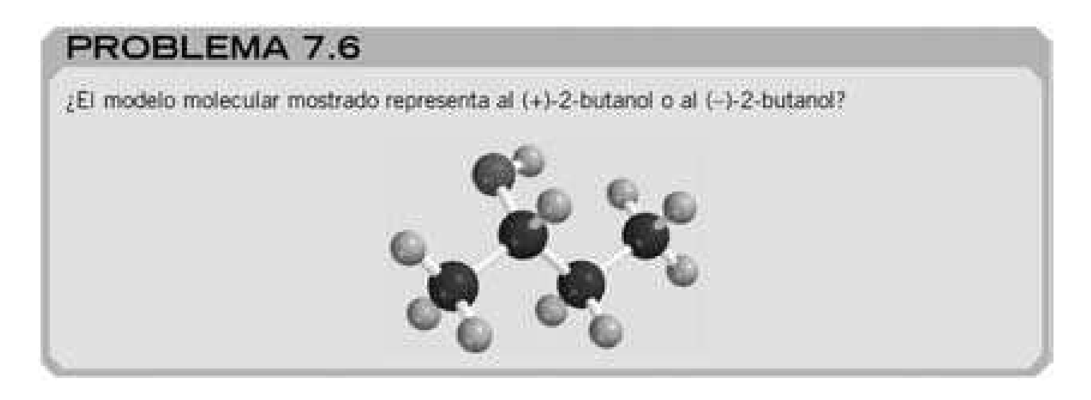
2-Metil-1-butanol $[\alpha]_D^{25}$ −5.8° — Bromuro de hidrógeno — 1-Bromo-2-metilbutano $[\alpha]_D^{25}$ +4.0° — Agua

Esta reacción no implica ninguno de los enlaces del centro de quiralidad, por tanto, el alcohol inicial (–) y el bromuro producto (+) tienen la misma configuración relativa.

Se desarrolló una base de datos detallada conectando signos de rotación y configuraciones relativas que incluía los compuestos más importantes de la química orgánica y biológica. Cuando en 1951 se determinó la configuración absoluta de una sal del ácido (+)-tartárico, también se revelaron las configuraciones absolutas de todos los compuestos cuyas configuraciones se habían relacionado con el ácido (+)-tartárico. Por tanto, regresando al par de enantiómeros del 2-butanol con que inició esta sección, ahora se sabe que sus configuraciones absolutas son como se muestra.

CH_3CH_2, H, C—OH, H_3C | H, CH_2CH_3, HO—C, CH_3

(+)-2-Butanol (−)-2-Butanol



PROBLEMA 7.6

¿El modelo molecular mostrado representa al (+)-2-butanol o al (–)-2-butanol?

7.6 EL SISTEMA DE NOTACIÓN *R-S* DE CAHN-INGOLD-PRELOG

Del mismo modo en que es útil tener un sistema de nomenclatura con el que se pueda especificar la constitución de una molécula con palabras en lugar de hacerlo con dibujos, así también es útil tener un sistema que permita describir la estereoquímica. Esto ya se ha visto cuando se distinguió entre los estereoisómeros *E* y *Z* de los alquenos.

En el sistema *E-Z*, los sustituyentes se clasifican por número atómico de acuerdo con un conjunto de reglas ideado por R. S. Cahn, sir Christopher Ingold y Vladimir Prelog (sección 5.4). En realidad, Cahn, Ingold y Prelog desarrollaron primero su sistema de clasificación para abordar el problema de la configuración absoluta en un centro de quiralidad, y esta es la aplicación principal del sistema. En la tabla 7.1 se muestra cómo se usa el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, llamado **reglas de secuencias**, para especificar la configuración absoluta en el centro de quiralidad en el (+)-2-butanol.

El ejemplar de enero de 1994 del *Journal of Chemical Education* contiene un artículo que describe cómo usar las manos para asignar las configuraciones *R* y *S*.

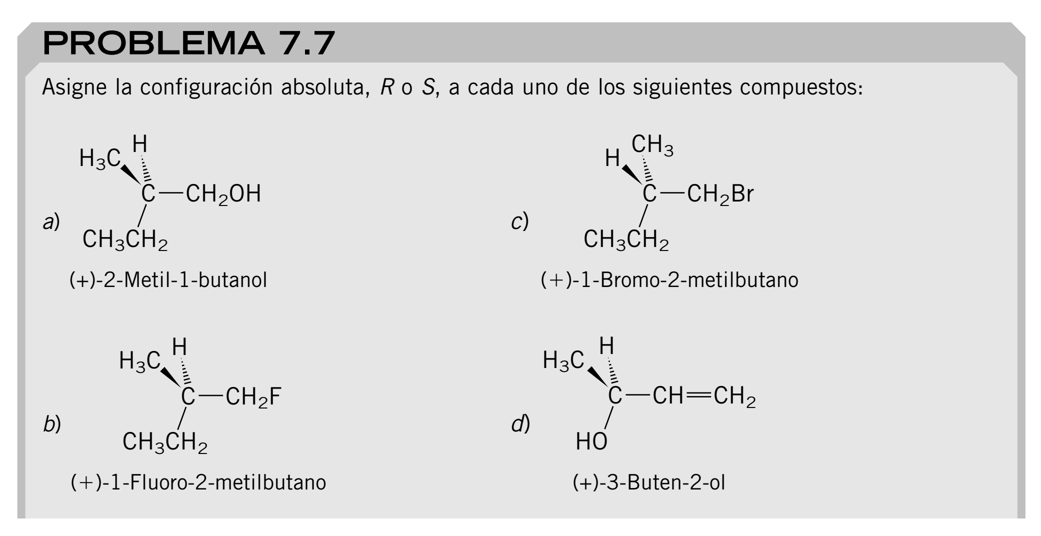
Como se muestra en la tabla 7.1, el (+)-2-butanol tiene la configuración *S*. Su imagen especular es (–)-2-butanol, que tiene la configuración *R*.

(*S*)-2-Butanol		(*R*)-2-Butanol
CH_3CH_2, H, C—OH, H_3C	y	H, CH_2CH_3, HO—C, CH_3

Con frecuencia, la configuración *R* o *S* y el signo de rotación se incorporan en el nombre del compuesto, como en (*R*)-(–)-2-butanol y (*S*)-(+)-2-butanol.

PROBLEMA 7.7

Asigne la configuración absoluta, *R* o *S*, a cada uno de los siguientes compuestos:



SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El sustituyente de mayor prioridad en el centro de quiralidad del 2-metil-1-butanol es CH_2OH; el de menor prioridad es H. De los dos restantes, el etilo supera al metilo.

Orden de prioridad: $CH_2OH > CH_3CH_2 > CH_3 > H$

El grupo de menor prioridad (hidrógeno) se aleja de usted en el dibujo. Los tres grupos de mayor prioridad siguen el sentido de las manecillas del reloj al analizar la secuencia $CH_2OH \rightarrow CH_3CH_2 \rightarrow CH_3$.

H_3C CH_2OH

CH_3CH_2

Este compuesto tiene, por consiguiente, la configuración *R*. Esto es (*R*)-(+)-2-metil-1-butanol.

TABLA 7.1 Configuración absoluta de acuerdo con el sistema de notación de Cahn-Ingold-Prelog

Número de paso	Ejemplo
Dado que la configuración absoluta del (+)-2-butanol es CH_3CH_2, H, C—OH, H_3C (+)-2-Butanol	
1. Se identifican los sustituyentes en el centro de quiralidad y se clasifican en orden de prioridad decreciente de acuerdo con el sistema descrito en la sección 5.4. La prioridad está determinada por el número atómico, trabajando hacia afuera desde el punto de unión en el centro de quiralidad.	En orden de prioridad decreciente, los cuatro sustituyentes unidos al centro de quiralidad del 2-butanol son HO— (mayor) $> CH_3CH_2— > CH_3— >$ H— (menor)
2. Se orienta la molécula de modo que el átomo o grupo de menor prioridad apunte alejándose de usted.	Como se representa en el dibujo de cuñas y líneas en la parte superior de esta tabla, la molécula ya está orientada de manera apropiada. El hidrógeno es el átomo con menor prioridad unido al centro de quiralidad y apunta alejándose de usted.
3. Se dibujan los tres sustituyentes de mayor prioridad como aparecen cuando la molécula está orientada de modo que el grupo de menor prioridad apunte alejándose de usted.	CH_3CH_2 OH CH_3
4. Si el orden de prioridad decreciente de los tres sustituyentes de mayor prioridad sigue el sentido de las manecillas del reloj, la configuración absoluta es *R* (del latín *rectus*, "derecho"). Si el orden de prioridad decreciente sigue el sentido contrario a las manecillas del reloj, la configuración absoluta es *S* (del latín *sinister,* "izquierdo").	El orden de prioridad decreciente sigue el sentido contrario a las manecillas del reloj. La configuración en el centro de quiralidad es *S*. CH_3CH_2 (segundo en prioridad), OH (mayor prioridad), CH_3 (tercero en prioridad)

Los compuestos en que un centro de quiralidad es parte de un anillo se manejan de una manera análoga. Para determinar, por ejemplo, si la configuración del (+)-4-metilciclohexeno es *R* o *S*, se tratan los grupos a la izquierda y a la derecha alrededor del anillo como si fueran grupos independientes.

H_3C H

H

H

(+)-4-Metilciclohexeno

se trata como

H_3C H

Menor prioridad H_2C CH_2 Mayor prioridad

H_2C C—H

C C C

Con el grupo de menor prioridad (hidrógeno) que apunta alejándose de usted, se observa que el orden decreciente de prioridad según la regla de secuencia sigue *el sentido de las manecillas del reloj*. La configuración absoluta es *R*.

PROBLEMA 7.8

Dibuje representaciones tridimensionales o construya modelos moleculares de

a) El enantiómero *R* de

H_3C Br

O

b) El enantiómero *S* de

H_3C F

H F

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El centro de quiralidad es el que tiene el bromo. En orden de prioridad decreciente, los sustituyentes unidos al centro de quiralidad son

$$Br > \overset{O}{\overset{\|}{C}} > -CH_2C > CH_3$$

Cuando el sustituyente de menor prioridad (el grupo metilo) se aleja de usted en el dibujo, el orden de prioridad decreciente de los grupos restantes debe aparecer en el sentido de las manecillas del reloj en el enantiómero *R*.

Br

H_2C C=O

lo cual conduce a la estructura

Br CH_3

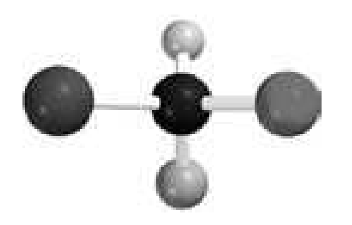
O

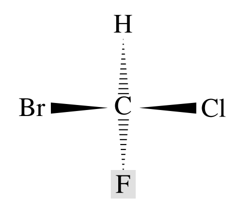
(*R*)-2-Bromo-2-metilciclohexanona

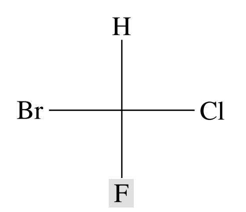
El sistema de Cahn-Ingold-Prelog es el método estándar de notación de la estereoquímica. Reemplazó un sistema más antiguo basado en analogías con compuestos de referencia especificados que usaban los prefijos D y L. En tanto la sustancia en cuestión sea estructuralmente similar a la de referencia, el sistema D,L es adecuado. Sin embargo, es ambiguo cuando se aplica a estructuras que son muy diferentes de las de referencia; y como un método *general* para especificar la configuración, el sistema D,L es obsoleto en gran medida. No obstante, cuando se *limita* a carbohidratos y aminoácidos, la notación D,L está consolidada con firmeza y funciona muy bien. Se usará en los capítulos 25 a 28, hasta entonces no será necesaria.

7.7 PROYECCIONES DE FISCHER

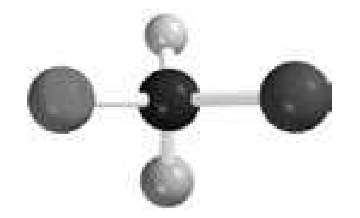
La estereoquímica trata del arreglo tridimensional de los átomos de una molécula, y se ha intentado mostrar la estereoquímica con dibujos de cuñas y líneas y modelos generados por computadora.

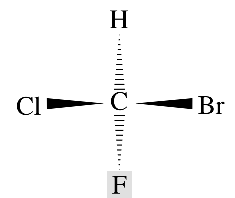


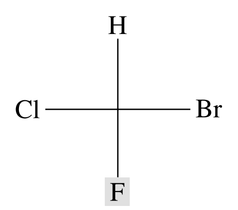




(*R*)-Bromoclorofluorometano







(*S*)-Bromoclorofluorometano

FIGURA 7.5 Modelos de esferas y barras (*izquierda*), dibujos de cuñas y líneas (*centro*) y proyecciones de Fischer (*derecha*) de los enantiómeros *R* y *S* del bromoclorofluorometano.

Es posible, sin embargo, transmitir información estereoquímica en una forma abreviada usando un método ideado por el químico alemán Emil Fischer.

Fischer fue el principal químico orgánico de finales del siglo XIX. Ganó el premio Nobel de Química de 1902 por su trabajo pionero en la química de los carbohidratos y las proteínas.

Se volverá al bromoclorofluorometano como un ejemplo simple de una molécula quiral. En la figura 7.5 se muestran los dos enantiómeros del BrClFCH con modelos de esferas y barras, con dibujos de cuñas y líneas y con **proyecciones de Fischer**. Las proyecciones de Fischer siempre se generan de la misma manera: la molécula es orientada de modo que los enlaces verticales del centro de quiralidad están dirigidos alejándose de usted, y los enlaces horizontales apuntan hacia usted. La proyección de los enlaces en la página se dibuja como una cruz. El centro de quiralidad se encuentra en el centro de ella, pero no se muestra de manera explícita.

Se acostumbra orientar la molécula de modo que la cadena de carbonos quede vertical con el carbono de número inferior en la parte superior, como se muestra para la proyección de Fischer del (*R*)-2-butanol.

La proyección de Fischer [HO—+—H, con CH_3 arriba y CH_2CH_3 abajo] corresponde a [HO—C—H en cuñas, CH_3 arriba y CH_2CH_3 abajo en líneas discontinuas]

(*R*)-2-Butanol

Para verificar que la proyección de Fischer tiene la configuración *R* en su centro de quiralidad, rote la representación tridimensional de modo que el átomo de menor prioridad (H) apunte lejos de usted. Debe tener cuidado de mantener las relaciones estereoquímicas apropiadas durante la operación.

CH_3 / HO—C—H / CH_2CH_3 —rotación de 180° en torno al eje vertical→ CH_3 / H·····C·····OH / CH_2CH_3

Con el H apuntando lejos de usted, puede verse que el orden de prioridad decreciente OH > CH_2CH_3 > CH_3 sigue el sentido de las manecillas del reloj, verificando que la configuración es *R*.

CH_3 / H·····C·····OH / CH_2CH_3 H_3C, OH, CH_2CH_3

PROBLEMA 7.9

¿Cuál es la configuración absoluta (*R* o *S*) del compuesto representado por la proyección de Fischer que se muestra aquí?

CH_2OH
H—|—OH
CH_2CH_3

Al trabajar con proyecciones de Fischer puede notarse que algunos cambios estructurales de rutina conducen a resultados predecibles, resultados que pueden reducir el número de manipulaciones necesarias para resolver problemas de estereoquímica. En lugar de listar estos atajos, el problema 7.10 lo invita a descubrir por usted mismo algunos de ellos.

CH_3
HO—|—H
CH_2CH_3

PROBLEMA 7.10

Usando la proyección de Fischer del (*R*)-2-butanol mostrada al margen, explique cómo afecta cada uno de los siguientes cambios a la configuración del centro de quiralidad.

a) Intercambiar las posiciones de H y OH.

b) Intercambiar las posiciones de CH_3 y CH_2CH_3.

c) Intercambiar las posiciones de tres grupos.

d) Intercambiar H con OH, y CH_3 con CH_2CH_3.

e) Rotar la proyección de Fischer 180° en torno a un eje perpendicular a la página.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Intercambiar las posiciones de H y OH en la proyección de Fischer del (*R*)-2-butanol lo convierte en la proyección de Fischer de la imagen especular. La configuración del centro de quiralidad cambia de *R* a *S*.

CH_3
HO—|—H
CH_2CH_3
(*R*)-2-butanol

intercambio de posiciones de H y OH →

CH_3
H—|—OH
CH_2CH_3
(*S*)-2-butanol

Intercambiar las posiciones de dos grupos en una proyección de Fischer invierte la configuración del centro de quiralidad.

Se mencionó en la sección 7.6 que el sistema de notación estereoquímica D,L, aunque anticuado para la mayoría de los propósitos, aún se usa en forma amplia para carbohidratos y aminoácidos. Del mismo modo, las proyecciones de Fischer encuentran su aplicación principal en estas mismas dos familias de compuestos.

7.8 PROPIEDADES DE LOS ENANTIÓMEROS

Las propiedades físicas usuales como la densidad, el punto de fusión y el punto de ebullición son idénticas para ambos enantiómeros de un compuesto quiral.

Sin embargo, los enantiómeros pueden tener diferencias notables en las propiedades que dependen del arreglo de los átomos en el espacio. Observe, por ejemplo, las formas enantioméricas de la carvona. La (*R*)-(–)-carvona es el componente principal del aceite de menta verde. Su enantiómero, (*S*)-(+)-carvona, es el componente principal del aceite de las semillas de alcaravea. Los dos enantiómeros no huelen igual; cada uno tiene su olor característico.

CH_3, O, C, H_3C, CH_2

(*R*)-(−)-Carvona
(del aceite de menta verde)

CH_3, O, C, H_3C, CH_2

(*S*)-(+)-Carvona
(del aceite de semilla de alcaravea)

La diferencia en olor entre (*R*)- y (*S*)-carvona resulta de su comportamiento diferente hacia sitios receptores en la nariz. Se cree que las moléculas volátiles sólo ocupan aquellos receptores de olor que tienen la forma apropiada para acomodarlas. Debido a que los sitios receptores son quirales en sí mismos, un enantiómero puede caber en una clase de receptor mientras el otro enantiómero tiene lugar en una clase diferente. Se puede hacer una analogía con manos y guantes. La mano izquierda y la mano derecha son enantiómeros. Puede poner la mano izquierda en un guante izquierdo pero no en uno derecho. El receptor (el guante) puede acomodar a un enantiómero de un objeto quiral (la mano) pero no al otro.

El término *reconocimiento quiral* se refiere a un proceso en el que algún receptor o reactivo quiral interacciona de manera selectiva con uno de los enantiómeros de una molécula quiral. Niveles muy altos de reconocimiento quiral son comunes en procesos biológicos. La (–)-nicotina, por ejemplo, es mucho más tóxica que la (+)-nicotina, y la (+)-adrenalina es más activa que la (–)-adrenalina como vasoconstrictor. La (–)-tiroxina, un aminoácido de la glándula tiroides que acelera el metabolismo, es uno de los fármacos de prescripción más usados; alrededor de 10 millones de personas en Estados Unidos toman diario (–)-tiroxina. Su enantiómero, (+)-tiroxina, no tiene ninguno de los efectos reguladores del metabolismo, pero antes se les administraba a los pacientes con problemas cardiacos para disminuir sus niveles de colesterol.

Un artículo titulado “When Drug Molecules Look in the Mirror”, en el ejemplar de junio de 1996 del *Journal of Chemical Education* (pp. 481-484) describe numerosos ejemplos de fármacos comunes en los que los dos enantiómeros tienen propiedades biológicas diferentes.

N, N, CH_3

Nicotina

$HOCHCH_2NHCH_3$, OH, HO

Adrenalina

I, I, HO, O, I, I, $CH_2CHCO_2^-$, $\overset{+}{N}H_3$

Tiroxina

(¿Puede encontrar el centro de quiralidad en cada uno de estos compuestos?)

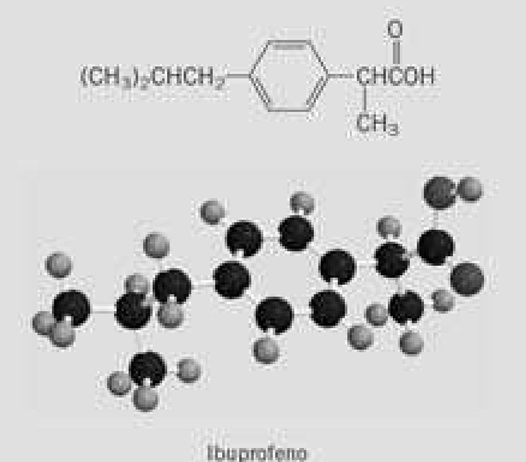
Fármacos quirales

Una estimación reciente coloca el número de fármacos comercializados en todo el mundo, que requieren receta médica y que no la requieren, en alrededor de 2 000. Aproximadamente un tercio de éstos son sustancias naturales o preparadas por modificación química de productos naturales. La mayoría de los fármacos derivados de fuentes naturales son quirales y casi siempre se obtienen como un enantiómero puro en lugar de como una mezcla racémica. No es así con las más de 500 sustancias quirales representadas entre los más de 1 300 fármacos, que son los productos de la química orgánica sintética. Hasta hace poco, tales sustancias, con pocas excepciones, eran preparadas, vendidas y administradas como mezclas racémicas aun cuando la actividad terapéutica deseada residía sólo en uno de los enantiómeros. Motivada por diversos factores que van desde la seguridad y eficacia a la metodología sintética y la economía, esta práctica está experimentando un cambio rápido conforme se dispone, cada vez, de más fármacos sintéticos quirales en forma enantioméricamente pura.

(*continúa*)

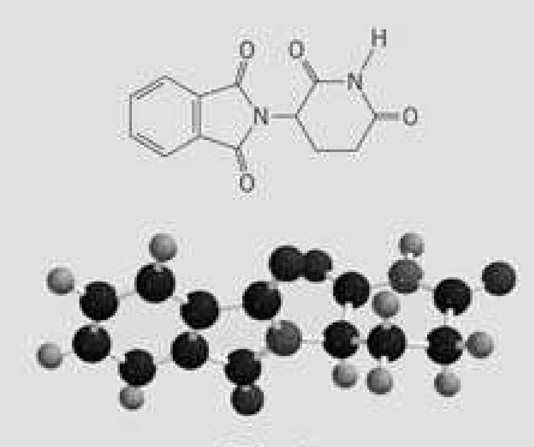
(*continuación*)

Debido al alto grado de reconocimiento quiral inherente a la mayoría de los procesos biológicos (sección 7.8), es poco probable que ambos enantiómeros de un fármaco quiral exhiban el mismo nivel, o incluso la misma clase, de efecto. En un extremo, un enantiómero tiene el efecto deseado, y el otro no exhibe actividad biológica en absoluto. En este caso, que es relativamente raro, la forma racémica tan sólo es un fármaco 50% puro y contiene 50% de "ingredientes inertes". Los casos reales son más complicados. Por ejemplo, el enantiómero *S* contiene las propiedades analgésicas del ibuprofeno, vendido normalmente como una mezcla racémica. Sin embargo, 50% del ibuprofeno racémico, que es el enantiómero *R*, no se desperdicia por completo, debido a que las reacciones catalizadas por enzimas en el organismo convierten gran parte de él en (*S*)-buprofeno activo.



Ibuprofeno

Una desventaja mucho más seria de usar fármacos quirales como mezclas racémicas es ilustrada por la talidomida, empleada como sedante y fármaco contra las náuseas en Europa durante el periodo de 1959-1962. Las propiedades de la (*R*)-talidomida son las deseadas. Sin embargo, la (*S*)-talidomida tiene un espectro muy diferente de actividad biológica; además, se demostró que fue la causa, en más de 2 000 casos, de defectos de nacimiento graves en niños nacidos de madres que la tomaron durante su embarazo.



Talidomida

La investigación básica dirigida a controlar la estereoquímica de las reacciones químicas ha conducido a métodos novedosos para la síntesis de moléculas quirales en forma enantioméricamente pura. Aspectos de este trabajo fueron reconocidos con el premio Nobel de Química en 2001, que se dio a William S. Knowles (Monsanto), Ryoji Noyori (Universidad de Nagoya), y K. Barry Sharpless (Instituto de Investigación Scripps). La mayoría de las compañías farmacéuticas importantes están examinando sus fármacos existentes para determinar cuáles pueden sintetizarse como enantiómeros puros, y cuando se prepare un fármaco nuevo, diseñar su síntesis de modo que se obtenga sólo el enantiómero deseado. Un incentivo para desarrollar versiones enantioméricamente puras de los fármacos existentes consiste en que los nuevos métodos de producción que se requieren pueden hacerlos elegibles para quedar protegidos por patentes diferentes de las de los fármacos originales. Por tanto, la posición de monopolio temporal que las leyes de patentes ven como esencial para fomentar la innovación puede extenderse al transformar un fármaco quiral exitoso, pero racémico, en una versión enantioméricamente pura.

PROBLEMA 7.11

Tanto el naproxeno (antiinflamatorio) como el captopril (usado para el tratamiento de la hipertensión arterial) son fármacos sintéticos que se preparan y se venden como enantiómeros puros. Todos los centros de quiralidad (uno en el naproxeno y dos en el captopril) tienen la configuración *S*. Construya los modelos moleculares de ambos.

CH_3 | $CHCO_2H$; CH_3O

Naproxeno

CO_2H ; O ; N—$\overset{\|}{C}CHCH_2SH$; CH_3

Captopril

7.9 REACCIONES QUE CREAN UN CENTRO DE QUIRALIDAD

Muchas de las reacciones que ya se han encontrado pueden producir un producto quiral a partir de una materia prima aquiral. La epoxidación del propeno, por ejemplo, crea un centro de quiralidad por la adición de oxígeno al enlace doble.

$$H_2C{=}CHCH_3 \xrightarrow{CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OOH} H_2C\underset{\diagdown\,O\,\diagup}{\text{——}}CHCH_3$$

Propeno (aquiral) → 1,2-Epoxipropano (quiral)

En ésta, como en otras reacciones en que los reactivos aquirales producen productos quirales, el producto se forma como una *mezcla racémica* y es *ópticamente inactivo*. Se recordará que para que una sustancia sea ópticamente activa no sólo debe ser quiral sino que, además, un enantiómero debe estar presente en exceso con respecto al otro.

Un principio general establece que *no pueden formarse productos ópticamente activos cuando sustratos ópticamente inactivos reaccionan con reactivos ópticamente inactivos*. Este principio se cumple sin tomar en cuenta si la adición es syn o anti, concertada o por pasos. Sin importar cuántos pasos estén implicados en una reacción, si los reactivos son aquirales, la formación de un enantiómero es igual de probable que la del otro, y resulta una mezcla racémica.

En la figura 7.6 se muestra por qué se forman cantidades iguales de (R)- y (S)-1,2-epoxipropano en la epoxidación del propeno. No hay diferencia entre la cara superior del enlace doble y la cara inferior. El ácido peroxiacético puede transferir oxígeno a cualquier cara con igual facilidad, las velocidades de formación de los enantiómeros R y S del producto son iguales, y el producto es racémico.

En este ejemplo, la adición al enlace doble de un alqueno convirtió una molécula aquiral en una molécula quiral. El término general para una característica estructural, cuya alteración

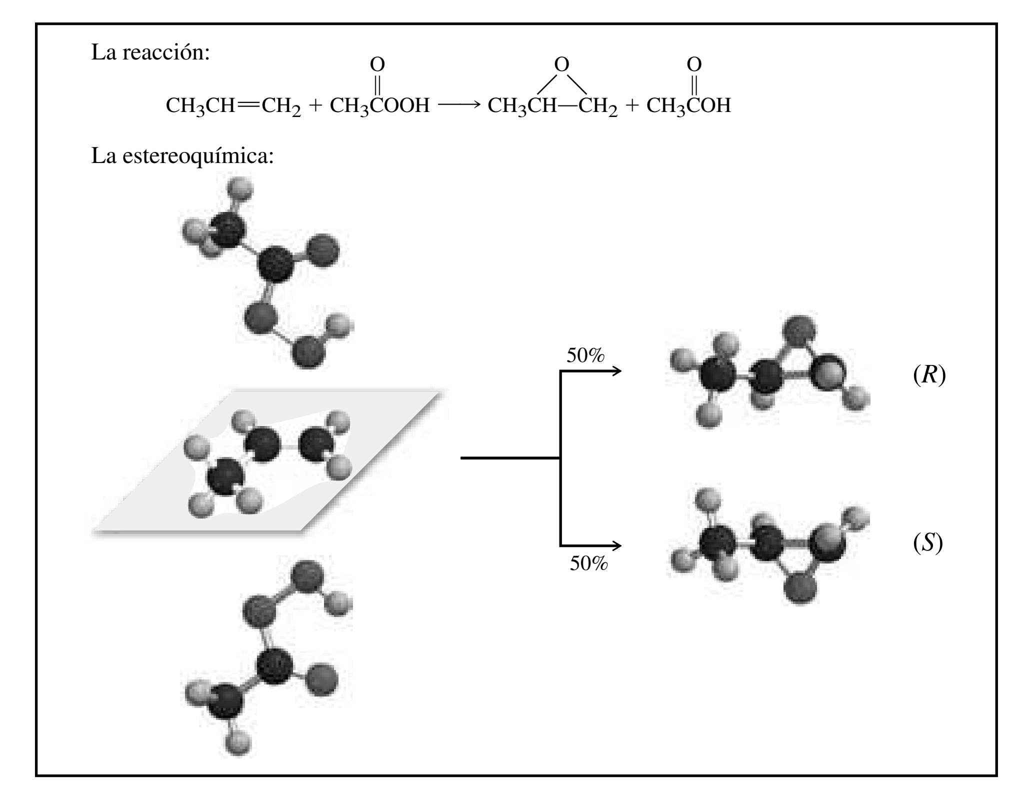


FIGURA 7.6 La epoxidación del propeno produce cantidades iguales de (R)- y (S)-1,2-epoxipropano.

pro- en *proquiral* significa "antes" o "en anticipación a", más o menos de la misma forma que en "proactivo".

introduce un centro de quiralidad en una molécula, es **proquiral**. Se introduce un centro de quiralidad cuando el enlace doble del propeno reacciona con un peroxiácido. El enlace doble es una unidad estructural proquiral, y se hace referencia a las caras superior e inferior del enlace doble como *caras proquirales*. Debido a que el ataque en una cara proquiral forma el enantiómero del compuesto formado por el ataque en la otra cara, la relación entre las dos caras se clasifica como **enantiotópica**.

En un segundo ejemplo, la adición de bromuro de hidrógeno convierte el 2-buteno, que es aquiral, en 2-bromobutano, que es quiral. Pero, como antes, el producto es racémico porque ambos enantiómeros se forman a velocidades iguales. Esto sucede sin importar si el alqueno inicial es *cis*- o *trans*-2-buteno, o si el mecanismo es adición electrófila o adición del HBr por radicales libres.

$$CH_3CH{=}CHCH_3 + HBr \longrightarrow CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$$

cis- o *trans*-2-Buteno	Bromuro de hidrógeno	2-Bromobutano
(aquiral)	(aquiral)	(quiral, pero racémico)

Todo lo que suceda en una cara enantiotópica del enlace doble de *cis*- o *trans*-2-buteno sucede a la misma velocidad en la otra, lo que resulta en una mezcla 1:1 de (*R*)- y (*S*)-2-bromobutano.

PROBLEMA 7.12

Dos alcanos estereoisoméricos se forman en la hidrogenación catalítica del (*E*)-3-metil-2-hexeno. ¿Cuáles son, y cuáles son las cantidades relativas de cada uno?

La adición a enlaces dobles no es la única clase de reacción que convierte una molécula aquiral en una quiral. Otras posibilidades incluyen reacciones de sustitución como la formación de 2-clorobutano por cloración del butano por radicales libres. Aquí, de nuevo, el producto es quiral, pero racémico.

También se forma 1-clorobutano en esta reacción.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{\text{calor}} CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 + HCl$$

Butano	Cloro	2-clorobutano	Cloruro de hidrógeno
(aquiral)	(aquiral)	(quiral, pero racémico)	

Se puede ver esta reacción como el reemplazo de uno u otro de los dos hidrógenos del metileno en C-2 del butano. Estos hidrógenos son *átomos proquirales* y, como lo indican los hidrógenos en la proyección de Newman, ocupan ambientes de imagen especular.

CH_3
H H
H H
CH_3

Reemplazar uno de ellos por algún átomo o grupo diferente forma el enantiómero de la estructura obtenida por reemplazar al otro; por consiguiente, los hidrógenos del metileno en C-2 del butano son enantiotópicos. Lo mismo sucede para los hidrógenos en C-3.

PROBLEMA 7.13

El ácido cítrico tiene tres grupos CO_2H. ¿Cuáles de ellos, si es que alguno lo es, son enantiotópicos?

$$HO_2CCH_2\underset{\underset{CO_2H}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}CH_2CO_2H$$

Ácido cítrico

Cuando un reactivo es quiral, pero ópticamente inactivo debido a que es *racémico*, los productos derivados de sus reacciones con reactivos ópticamente inactivos serán *ópticamente inactivos*. Por ejemplo, el 2-butanol es quiral y puede convertirse con bromuro de hidrógeno en 2-bromobutano, el cual también es quiral. Si se usa 2-butanol racémico, cada enantiómero reaccionará a la misma velocidad con el reactivo aquiral. Todo lo que le suceda al (*R*)-(–)-2-butanol se refleja en una reacción correspondiente del (*S*)-(+)-2-butanol y resulta un producto racémico, ópticamente inactivo.

$$(\pm)\text{-}CH_3\underset{\underset{OH}{|}}{C}HCH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} (\pm)\text{-}CH_3\underset{\underset{Br}{|}}{C}HCH_2CH_3$$

2-Butanol (quiral, pero racémico) — 2-Bromobutano (quiral, pero racémico)

Las materias primas ópticamente inactivas pueden formar productos ópticamente activos sólo si son tratados con un reactivo ópticamente activo, *o si la reacción es catalizada por una sustancia ópticamente activa*. Los mejores ejemplos se encuentran en los procesos bioquímicos. La mayoría de las reacciones bioquímicas son catalizadas por enzimas. Las enzimas son quirales y enantioméricamente puras; proporcionan un ambiente asimétrico en el que puede tener lugar la reacción química. Por lo general, las reacciones catalizadas por enzimas ocurren con un nivel tan alto de estereoselectividad, que un enantiómero de una sustancia se forma de manera exclusiva aun cuando el sustrato es aquiral. La enzima *fumarasa*, por ejemplo, cataliza la hidratación del enlace doble del ácido fumárico a ácido málico en las manzanas y otras frutas. Sólo el enantiómero *S* del ácido málico se forma en esta reacción.

$$(HO_2C)(H)C{=}C(H)(CO_2H) + H_2O \xrightleftharpoons{\text{fumarasa}} (HO_2C)(H)(HO_2CCH_2)C{-}OH$$

Ácido fumárico — Ácido (*S*)-(−)-málico

La reacción es reversible, y sus requerimientos estereoquímicos son tan pronunciados que ni el isómero cis del ácido fumárico (ácido maleico) ni el enantiómero *R* del ácido málico pueden ser sustratos para el equilibrio hidratación-deshidratación catalizada por la fumarasa.

PROBLEMA 7.14

La reducción biológica del ácido pirúvico, catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa, forma ácido (+)-láctico, representado por la proyección de Fischer mostrada. ¿Cuál es la configuración del ácido (+)-láctico de acuerdo con el sistema de notación *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog? Construya un modelo molecular de la proyección de Fischer, es de gran ayuda.

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CO_2H \xrightarrow{\text{reducción biológica}} \text{Fischer: arriba } CO_2H,\ \text{izquierda } HO,\ \text{derecha } H,\ \text{abajo } CH_3$$

Ácido pirúvico — Ácido (+)-láctico

Los detalles tridimensionales de las reacciones químicas se verán más adelante en este capítulo. Primero es necesario desarrollar algunos principios estereoquímicos adicionales concernientes a las estructuras con más de un centro de quiralidad.

7.10 MOLÉCULAS QUIRALES CON DOS CENTROS DE QUIRALIDAD

Cuando una molécula contiene dos centros de quiralidad, como sucede con el ácido 2,3-dihidroxibutanoico, ¿cuántos estereoisómeros son posibles?

$$\overset{4}{C}H_3\overset{3}{C}H(OH)\overset{2}{C}H(OH)\overset{1}{C}(=O)OH$$

Ácido 2,3-dihidroxibutanoico

Se puede usar un razonamiento sencillo para encontrar la respuesta. La configuración absoluta en C-2 puede ser *R* o *S*. Del mismo modo, C-3 puede tener la configuración *R* o la *S*. Las cuatro combinaciones posibles de estos dos centros de quiralidad son

(2*R*,3*R*)	(estereoisómero I)	(2*S*,3*S*)	(estereoisómero II)
(2*R*,3*S*)	(estereoisómero III)	(2*S*,3*R*)	(estereoisómero IV)

La figura 7.7 presenta fórmulas estructurales para estos cuatro estereoisómeros. Los estereoisómeros I y II son enantiómeros entre sí; el enantiómero de (*R*,*R*) es (*S*,*S*). Del mismo modo, los estereoisómeros III y IV son enantiómeros entre sí, el enantiómero de (*R*,*S*) es (*S*,*R*).

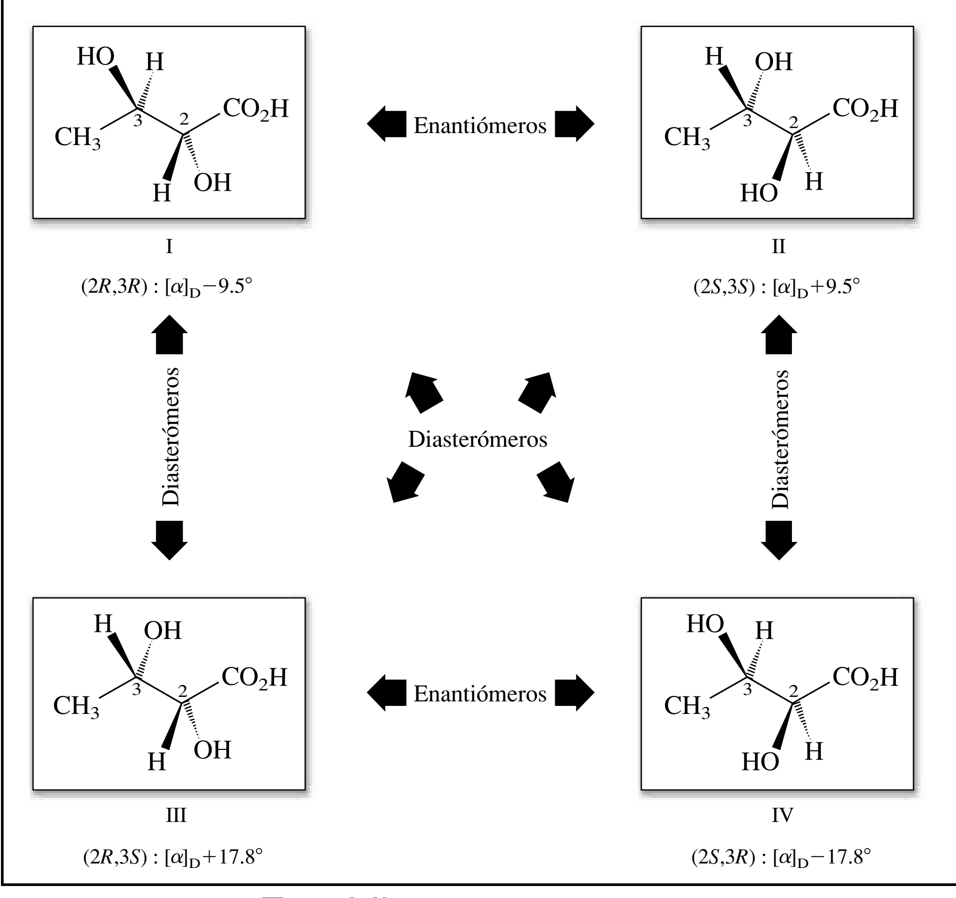


FIGURA 7.7 Ácidos 2,3-dihidroxibutanoicos estereoisoméricos. Los estereoisómeros I y II son enantiómeros. Los estereoisómeros III y IV son enantiómeros. Todas las otras relaciones son diasteroméricas (vea el texto).

a) *b*) *c*)

FIGURA 7.8 Representaciones del ácido (2*R*,3*R*)-dihidroxibutanoico. *a*) La conformación escalonada es la más estable, pero no está arreglada de manera apropiada para mostrar estereoquímica como una proyección de Fischer. *b*) La rotación en torno al enlace C-2 a C-3 conduce a la conformación eclipsada, y la proyección de la conformación eclipsada conduce a *c*) una proyección de Fischer correcta.

El estereoisómero I no es imagen especular de III o IV, así que no es enantiómero de ninguno de ellos. Los estereoisómeros que no se relacionan como un objeto y su imagen especular se llaman diasterómeros; los **diasterómeros** *son estereoisómeros que no son imagen especular.* Por tanto, el estereoisómero I es un diasterómero de III y un diasterómero de IV. Del mismo modo, II es un diasterómero de III y IV.

Para convertir una molécula con dos centros de quiralidad en su enantiómero, la configuración en *ambos* centros debe cambiarse. Invertir la configuración en un solo centro de quiralidad lo convierte en una estructura diasteromérica.

Los enantiómeros deben tener rotaciones específicas iguales y opuestas. Los diasterómeros pueden tener rotaciones diferentes, con respecto al signo y a la magnitud. Por tanto, como se muestra en la figura 7.7, los enantiómeros (2*R*,3*R*) y (2*S*,3*S*) (I y II) tienen rotaciones específicas que son iguales en magnitud pero opuestas en signo. Los enantiómeros (2*R*,3*S*) y (2*S*,3*R*) (III y IV) tienen, asimismo, rotaciones específicas que son iguales entre sí pero opuestas en signo. Sin embargo, las magnitudes de rotación I y II son diferentes de las de sus diasterómeros III y IV.

Al escribir proyecciones de Fischer de moléculas con dos centros de quiralidad, la molécula es arreglada en una conformación *eclipsada* para la proyección en la página, como se muestra en la figura 7.8. Una vez más, las líneas horizontales en la proyección representan enlaces que se acercan a usted; los enlaces verticales apuntan alejándose.

Los químicos orgánicos usan un sistema de nomenclatura informal basado en las proyecciones de Fischer para distinguir entre diasterómeros. Cuando la cadena de carbono está en forma vertical y los sustituyentes semejantes están en el mismo lado de la proyección de Fischer, la molécula se describe como diasterómero **eritro**. Cuando los sustituyentes semejantes están en lados opuestos de la proyección de Fischer, la molécula se describe como el diasterómero **treo**. Por tanto, como se ve en las proyecciones de Fischer de los ácidos 2,3-dihidroxibutanoicos estereoisoméricos, los compuestos I y II son los estereoisómeros eritro, y los compuestos III y IV son treo.

Eritro y treo describen la *configuración relativa* (sección 7.5) de dos centros de quiralidad dentro de una misma molécula.

I eritro II eritro III treo IV treo

Debido a que los diasterómeros no son imagen especular entre sí, pueden tener propiedades físicas y químicas bastante diferentes. Por ejemplo, el estereoisómero (2*R*,3*R*) del 3-amino-2-butanol es un líquido, pero el diasterómero (2*R*,3*S*) es un sólido cristalino.

(2*R*,3*R*)-3-Amino-2-butanol (líquido)

(2*R*,3*S*)-3-Amino-2-butanol (sólido, p. f. 49°C)

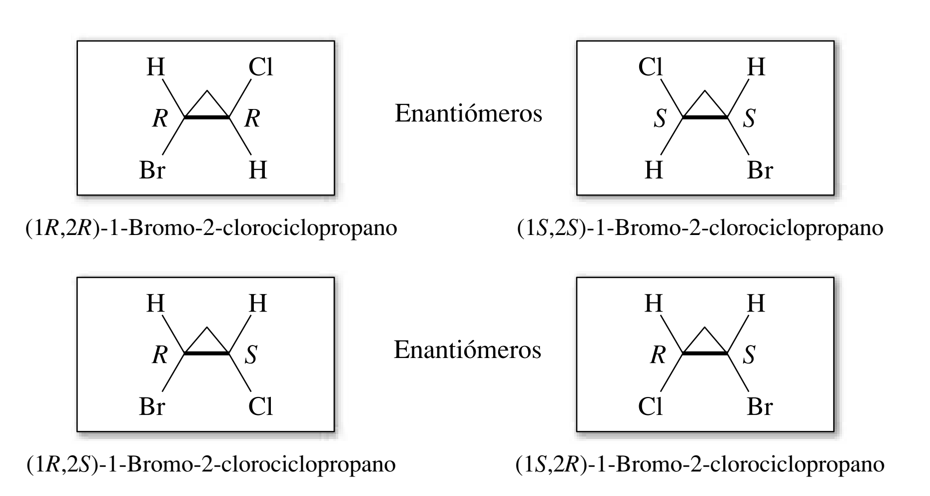
PROBLEMA 7.15

Dibuje las proyecciones de Fischer de los cuatro 3-amino-2-butanoles estereoisoméricos, y etiquete cada uno como eritro o treo, según sea apropiado.

PROBLEMA 7.16

Otro estereoisómero del 3-amino-2-butanol es un sólido cristalino. ¿Cuál es?

La situación es la misma cuando los dos centros de quiralidad están presentes en un anillo. Hay cuatro 1-bromo-2-clorociclopropanos estereoisoméricos: un par de enantiómeros en los que los halógenos son trans y un par en el que son cis. Los compuestos cis son diasterómeros de los trans.



Algo importante que se debe recordar es que los isómeros cis y trans de un compuesto particular son diasterómeros entre sí.

7.11 MOLÉCULAS AQUIRALES CON DOS CENTROS DE QUIRALIDAD

Ahora piense en una molécula, como 2,3-butanodiol, la cual tiene dos centros de quiralidad que están sustituidos de manera equivalente.

$$CH_3\underset{\underset{HO}{|}}{C}H\underset{\underset{OH}{|}}{C}HCH_3$$

2,3-Butanodiol

Sólo son posibles *tres*, no cuatro, 2,3-butanodioles estereoisoméricos. Estos tres se muestran en la figura 7.9. Las formas (2*R*,3*R*) y (2*S*,3*S*) son enantiómeros entre sí y tienen rotaciones ópticas iguales y opuestas. Sin embargo, una tercera combinación de centros de quiralidad, (2*R*,3*S*), forma una estructura *aquiral* que es superponible con su imagen especular (2*S*,3*R*). Debido a que es aquiral, este tercer estereoisómero es *ópticamente inactivo*. A las moléculas aquirales que tienen centros de quiralidad se les llama **formas meso**. La forma meso en la figura 7.9 se conoce como *meso*-2,3-butanodiol.

Una forma de demostrar que el *meso*-2,3-butanodiol es aquiral es reconocer que su conformación eclipsada tiene un plano de simetría que pasa a través y es perpendicular al enlace C-2 a C-3, como se ilustra en la figura 7.10*a*. La conformación anti también es aquiral. Como se muestra en la figura 7.10*b*, esta conformación se caracteriza por un centro de simetría en el punto medio del enlace C-2 a C-3.

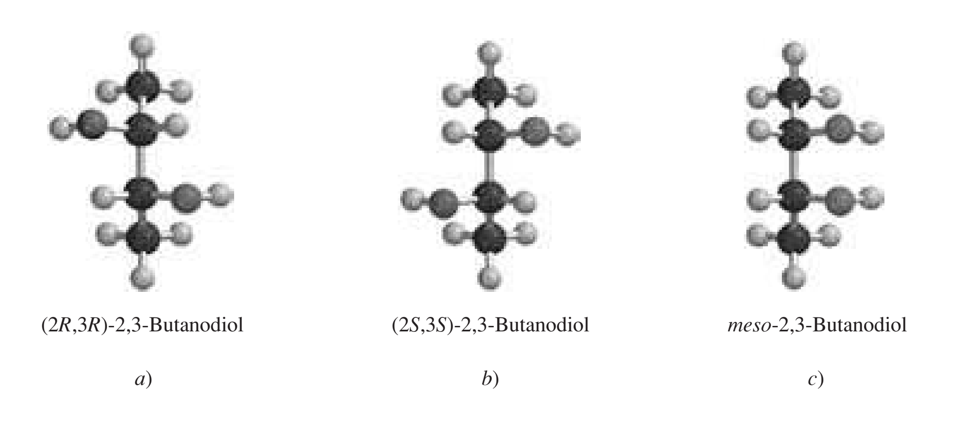


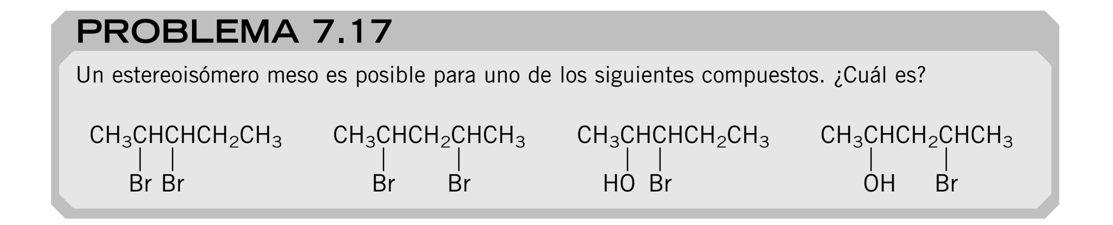
FIGURA 7.9 2,3-butanodioles estereoisoméricos mostrados en sus conformaciones eclipsadas por conveniencia. Los estereoisómeros *a*) y *b*) son enantiómeros entre sí. La estructura *c*) es un diasterómero de *a*) y *b*) y es aquiral. Se llama *meso*-2,3-butanodiol.

Las fórmulas de proyección de Fischer pueden ayudar a identificar las formas meso. De los tres 2,3-butanodioles estereoisoméricos, se notará que sólo en el estereoisómero meso una línea punteada a través del centro de la proyección de Fischer divide la molécula en dos mitades que son imagen especular.

```
      CH3               CH3                 CH3
  HO──┼──H           H──┼──OH            H──┼──OH
                                    - - - - - - - - - -
   H──┼──OH         HO──┼──H             H──┼──OH
      CH3               CH3                 CH3
(2R,3R)-2,3-Butanodiol  (2S,3S)-2,3-Butanodiol  meso-2,3-Butanodiol
```

En la misma forma en que una fórmula de Fischer es una proyección de la conformación eclipsada, la línea trazada a través de su centro es una proyección del plano de simetría que está presente en la conformación eclipsada del *meso*-2,3-butanodiol.

Sin embargo, cuando se usan proyecciones de Fischer para este propósito, debe recordarse que representan objetos tridimensionales. No se debería, por ejemplo, probar la superposición de los dos estereoisómeros quirales por un procedimiento que implique mover cualquier parte de una proyección de Fischer fuera del plano del papel en cualquier paso.



PROBLEMA 7.17

Un estereoisómero meso es posible para uno de los siguientes compuestos. ¿Cuál es?

```
CH3CHCHCH2CH3     CH3CHCH2CHCH3     CH3CHCHCH2CH3     CH3CHCH2CHCH3
    |  |              |     |           |  |              |     |
    Br Br             Br    Br          HO Br             OH    Br
```

Pasando a los compuestos cíclicos, se observa que hay tres, no cuatro, 1,2-dibromociclopropanos estereoisoméricos. De éstos, dos son *trans*-1,2-dibromociclopropanos enantioméricos. El diasterómero cis es una forma meso; tiene un plano de simetría.

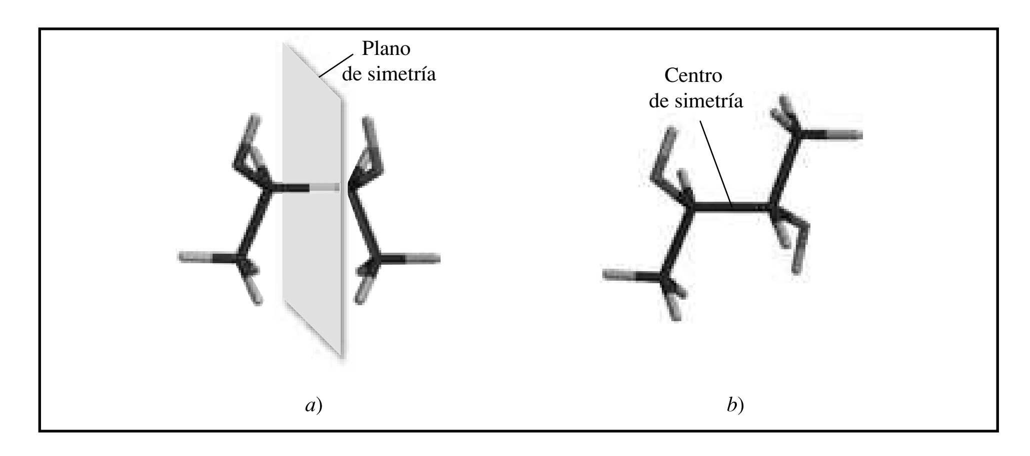
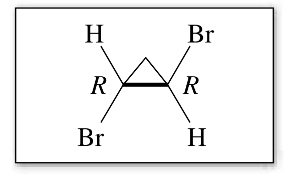
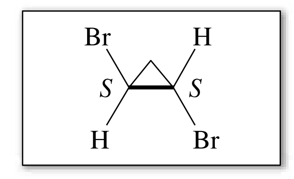


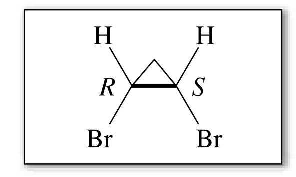
FIGURA 7.10 *a*) La conformación eclipsada del *meso*-2,3-butanodiol tiene un plano de simetría. *b*) La conformación anti del *meso*-2,3-butanodiol tiene un centro de simetría.



(1*R*,2*R*)-1,2-Dibromociclopropano



(1*S*,2*S*)-1,2-Dibromociclopropano



cis-1,2-Dibromociclopropano

PROBLEMA 7.18

Uno de los estereoisómeros del 1,3-dimetilciclohexano es una forma meso. ¿Cuál es?

7.12 MOLÉCULAS CON MÚLTIPLES CENTROS DE QUIRALIDAD

Muchos compuestos de origen natural contienen varios centros de quiralidad. Mediante un análisis similar al descrito para el caso de dos centros de quiralidad, puede mostrarse que el número máximo de estereoisómeros para una constitución particular es 2^n, donde n es igual al número de centros de quiralidad.

PROBLEMA 7.19

Usando descriptores *R* y *S*, escriba todas las combinaciones posibles para una molécula con tres centros de quiralidad.

Cuando dos o más de los centros de quiralidad de una molécula son sustituidos en forma equivalente, son posibles formas meso, y el número de estereoisómeros es, entonces, menor que 2^n. Por tanto, 2^n representa el número *máximo* de estereoisómeros para una molécula que contiene n centros de quiralidad.

Los mejores ejemplos de sustancias con múltiples centros de quiralidad son los *carbohidratos*. Una clase de carbohidratos, llamada *aldohexosas*, tiene la constitución

$$HOCH_2\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Una aldohexosa

Debido a que hay cuatro centros de quiralidad y ninguna posibilidad de formas meso, hay 2^4, o 16, aldohexosas estereoisoméricas. Las 16 se conocen, habiéndose aislado ya sea como productos naturales o como productos de síntesis química.

PROBLEMA 7.20

Una segunda categoría de carbohidratos de seis carbonos, llamada *cetohexosas*, tiene la constitución mostrada. ¿Cuántas 2-cetohexosas estereoisoméricas son posibles?

$$HOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}-\underset{OH}{\underset{|}{CH}}CH_2OH$$

Una 2-cetohexosa

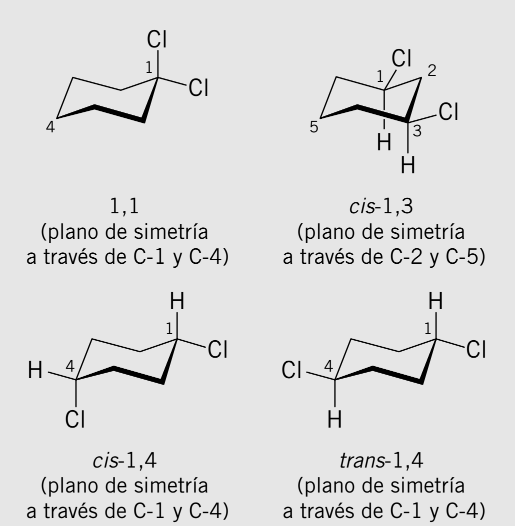
Los *esteroides* son otra clase de productos naturales con múltiples centros de quiralidad. Uno de estos compuestos es el *ácido cólico*, el cual puede obtenerse de la bilis. Su fórmula estruc-

Quiralidad de ciclohexanos disustituidos

Los ciclohexanos disustituidos presentan un ejercicio desafiante en la estereoquímica. Considérense los siete diclorociclohexanos posibles: 1,1-; *cis-* y *trans-*1,2-; *cis-* y *trans-*1,3-; y *cis-* y *trans-*1,4-. ¿Cuáles son quirales? ¿Cuáles son aquirales?

Cuatro isómeros, los que son aquirales porque tienen un plano de simetría, son relativamente fáciles de identificar:

DICLOROCICLOHEXANOS AQUIRALES



1,1 (plano de simetría a través de C-1 y C-4)

cis-1,3 (plano de simetría a través de C-2 y C-5)

cis-1,4 (plano de simetría a través de C-1 y C-4)

trans-1,4 (plano de simetría a través de C-1 y C-4)

Los tres isómeros restantes son quirales:

DICLOROCICLOHEXANOS QUIRALES

cis-1,2 *trans*-1,2 *trans*-1,3

Entre todos los isómeros, el *cis*-1,2-diclorociclohexano es único en que el proceso de interconversión del anillo, típico de los derivados del ciclohexano, lo convierte en su enantiómero.

A ⇌ A′ el cual es equivalente a A′

Las estructuras A y A′ son imágenes especulares no superponibles entre sí. Por tanto, aunque el *cis*-1,2-diclorociclohexano es quiral, es ópticamente inactivo cuando ocurre la interconversión silla-silla. Dicha interconversión es rápida a temperatura ambiente y convierte a A ópticamente activo en una mezcla racémica de A y A′. Debido a que A y A′ son enantiómeros interconvertibles por un cambio conformacional, en ocasiones se denominan **enantiómeros conformacionales**.

La misma clase de racemización espontánea ocurre para cualquier ciclohexano *cis*-1,2-disustituido en el que ambos sustituyentes son iguales. Debido a que dichos compuestos son quirales, es incorrecto hablar de ellos como compuestos meso, los cuales son moléculas aquirales que tienen centros de quiralidad. Sin embargo, la rápida interconversión silla-silla los convierte en una mezcla 1:1 de enantiómeros, y esta mezcla es ópticamente inactiva.

tural se muestra en la figura 7.11. El ácido cólico tiene 11 centros de quiralidad; por tanto, un total (incluyendo el ácido cólico) de 2^{11}, o 2 048, estereoisómeros tienen esta constitución. De estos 2 048 estereoisómeros, ¿cuántos son diasterómeros del ácido cólico? ¡Recuerde!, los diasterómeros son estereoisómeros que no son enantiómeros, y cualquier objeto puede tener sólo una imagen especular. Por consiguiente, de los 2 048 estereoisómeros, uno es el ácido cólico, uno es su enantiómero y los otros 2 046 son diasterómeros del ácido cólico. Sólo una pequeña fracción de estos compuestos se conoce y el ácido (+)-cólico es el único que se ha aislado alguna vez de fuentes naturales.

Once centros de quiralidad pueden parecer muchos, pero está lejos de ser una marca mundial. Es un número modesto cuando se compara con los más de 100 centros de quiralidad típicos de la mayoría de las proteínas pequeñas y los miles de centros de quiralidad presentes en los ácidos nucleicos.

FIGURA 7.11 Ácido cólico. Sus 11 centros de quiralidad son aquellos carbonos en los que la estereoquímica está indicada en el dibujo estructural a la izquierda. El modelo molecular a la derecha muestra con más claridad la forma de la molécula.

n en 2^n incluye enlaces dobles capaces de variación estereoquímica (*E*,*Z*) al igual que los centros de quiralidad.

Una molécula que contiene tanto centros de quiralidad como enlaces dobles tiene oportunidades adicionales para el estereoisomerismo. Por ejemplo, la configuración del centro de quiralidad en el 3-penten-2-ol puede ser *R* o *S*, y el enlace doble puede ser *E* o *Z*. Por consiguiente, el 3-penten-2-ol tiene cuatro estereoisómeros aun cuando sólo tiene un centro de quiralidad.

(2*R*,3*E*)-3-Penten-2-ol

(2*S*,3*E*)-3-Penten-2-ol

(2*R*,3*Z*)-3-Penten-2-ol

(2*S*,3*Z*)-3-Penten-2-ol

La relación del estereoisómero (2*R*,3*E*) con los otros es que es el enantiómero del (2*S*,3*E*)-3-penten-2-ol, y es un diasterómero de los isómeros (2*R*,3*Z*) y (2*S*,3*Z*).

7.13 REACCIONES QUE PRODUCEN DIASTERÓMEROS

Una vez que se capta la idea del estereoisomerismo en moléculas con dos o más centros de quiralidad, se pueden explorar más detalles de las reacciones de adición de los alquenos.

Cuando el bromo se adiciona al (*Z*)- o (*E*)-2-buteno, el producto 2,3-dibromobutano contiene dos centros de quiralidad sustituidos de manera equivalente:

$$CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{Br_2} CH_3\underset{Br}{C}H\underset{Br}{C}HCH_3$$

(*Z*)- o (*E*)-2-Buteno 2,3-Dibromobutano

Son posibles tres estereoisómeros: un par de enantiómeros y una forma meso.

FIGURA 7.12 La adición anti de Br_2 al (*E*)-2-buteno forma *meso*-2,3-dibromobutano.

Dos factores se combinan para determinar cuáles estereoisómeros se forman en realidad en la reacción.

1. La configuración (*E*)- o (*Z*)- del alqueno inicial
2. La estereoquímica anti de la adición (sección 6.16)

En las figuras 7.12 y 7.13 se describen las relaciones estereoquímicas asociadas con la adición anti de bromo al (*E*)- y (*Z*)-2-buteno, respectivamente. El alqueno trans (*E*)-2-buteno sólo produce *meso*-2,3-dibromobutano, pero el alqueno cis (*Z*)-2-buteno forma una mezcla racémica de (2*R*,3*R*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dibromobutano.

La adición de bromo a alquenos es una reacción estereoespecífica. Una **reacción estereoespecífica** es aquella en la que materiales iniciales estereoisoméricos dan como resultado productos que son estereoisómeros entre sí. En este caso, los materiales iniciales en reacciones separadas, son los estereoisómeros *E* y *Z* del 2-buteno. Los dibromuros quirales que se forman a partir del (*Z*)-2-buteno son estereoisómeros (diasterómeros) del dibromuro meso formado a partir del (*E*)-2-buteno.

Observe además que, consistente con el principio desarrollado en la sección 7.9, materiales iniciales ópticamente inactivos (alquenos aquirales y bromo) producen productos ópticamente inactivos (una mezcla racémica o una estructura meso) en estas reacciones.

PROBLEMA 7.21

La epoxidación de los alquenos es una adición syn estereoespecífica. ¿Cuál estereoisómero del 2-buteno reacciona con ácido peroxiacético para formar *meso*-2,3-epoxibutano? ¿Cuál forma una mezcla racémica de (2*R*,3*R*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-epoxibutano?

FIGURA 7.13 La adición anti del Br_2 al (*Z*)-2-buteno forma una mezcla racémica de (2*R*,3*R*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-dibromobutano.

Una reacción que introduce un segundo centro de quiralidad en un material inicial que ya tiene uno, no produce cantidades iguales de dos diasterómeros posibles. Considere la hidrogenación catalítica del 2-metil(metileno)ciclohexano. Como podría esperarse, se forman tanto *cis*- como *trans*-1,2-dimetilciclohexano.

H, CH_3, CH_2 — H_2, Pt / ácido acético → H, CH_3, CH_3, H + H, CH_3, CH_3

2-Metil(metileno) ciclohexano — *cis*-1,2-Dimetilciclohexano (68%) — *trans*-1,2-Dimetilciclohexano (32%)

Sin embargo, las cantidades relativas de los dos productos no son iguales; se forma más *cis*-1,2-dimetilciclohexano que *trans*-. La razón de esto es que la cara menos impedida del enlace doble es la que se aproxima a la superficie del catalizador y a la que se transfiere del hidrógeno. La hidrogenación del 2-metil(metileno)ciclohexano ocurre de manera preferencial por el lado del enlace doble opuesto al del grupo metilo y conduce a una velocidad más rápida de formación del estereoisómero cis del producto.

PROBLEMA 7.22

¿Podría explicar el hecho de que la hidrogenación del 2-metil(metileno)ciclohexano forme más *cis*-1,2-dimetilciclohexano que *trans*- con base en las estabilidades relativas de los dos productos estereoisoméricos?

El enlace doble en el 2-metil(metileno)ciclohexano es proquiral. Las dos caras, sin embargo, no son enantiotópicas como lo eran para los alquenos que se expusieron en la sección 7.9. En esos primeros ejemplos, cuando la adición al enlace doble creaba un nuevo centro de quiralidad, el ataque a una cara formaba un enantiómero; el ataque a la otra formaba el otro enantiómero. En el caso del 2-metil(metileno)ciclohexano, que ya tiene un centro de quiralidad, el ataque a caras opuestas del enlace doble forma dos productos que son diasterómeros entre sí. Las caras proquirales de este tipo se llaman **diasterotópicas**.

La hidrogenación de 2-metil(metileno)ciclohexano es un ejemplo de una *reacción estereoselectiva*, lo cual significa que es una reacción en la que los productos estereoisoméricos se forman en cantidades desiguales a partir de un solo material inicial (sección 5.11).

Un concepto erróneo común es que una reacción estereoespecífica es una reacción que es 100% estereoselectiva. Sin embargo, los dos términos no son sinónimos. Una reacción estereoespecífica es aquella en la que, cuando es llevada a cabo con materiales iniciales estereoisoméricos, se forma un producto, a partir de un reactivo, que es un estereoisómero del producto que se forma a partir del otro reactivo. Una reacción estereoselectiva es aquella en que un solo material inicial forma de manera predominante un solo estereoisómero cuando son posibles dos o más. El término *estereoespecífica* está conectado más de cerca con las características de la reacción que con el reactivo. Por tanto, términos como *adición* syn y *eliminación* anti describen la estereoespecificidad de las reacciones. El término *estereoselectiva* se conecta más de cerca con los efectos estructurales del reactivo, como lo expresan los términos como *adición en el lado menos impedido*. Una reacción estereoespecífica también puede ser estereoselectiva. Por ejemplo, la adición syn describe la estereoespecificidad en la hidrogenación catalítica de los alquenos, mientras que la preferencia por la adición en la cara menos impedida del enlace doble describe la estereoselectividad.

Observe que los términos *regioselectivo* y *regioespecífico*, sin embargo, se definen uno en función del otro. Una reacción regioespecífica es 100% regioselectiva.

7.14 RESOLUCIÓN DE ENANTIÓMEROS

La separación de una mezcla racémica en sus componentes enantioméricos se denomina **resolución**. La primera resolución, la del ácido tartárico, fue realizada por Luis Pasteur en 1848. El

ácido tartárico es un producto secundario de la elaboración del vino y casi siempre se encuentra como el estereoisómero dextrógiro 2*R*,3*R*, mostrado a continuación en un dibujo en perspectiva y en una proyección de Fischer.

Ácido (2*R*,3*R*)-tartárico (p. f. 170°C, $[\alpha]_D$ +12°)

PROBLEMA 7.23

Hay otros dos ácidos tartáricos estereoisoméricos. Escriba sus proyecciones de Fischer y especifique la configuración en sus centros de quiralidad.

Ocasionalmente se obtenía una muestra ópticamente inactiva de ácido tartárico. Pasteur observó que la sal sodio y amonio del ácido tartárico ópticamente inactiva era una mezcla de dos formas de cristales con relación de imagen especular. Con un microscopio y unas pinzas, Pasteur pudo separar las dos formas de cristales. Encontró que una clase de cristales (en solución acuosa) eran dextrógiros, mientras los cristales de la imagen especular rotaban el plano de la luz polarizada en cantidad igual, pero eran levógiros.

Puede encontrarse una descripción del trabajo de Pasteur, como parte de una exposición más amplia concerniente a la estructura cristalina, en el artículo "Molecules, Crystals, and Chirality", en el ejemplar de julio de 1997 del *Journal of Chemical Education*, pp. 800-806.

Aunque Pasteur fue incapaz de dar una explicación estructural, proporcionada por van't Hoff y Le Bel un cuarto de siglo después, dedujo correctamente que la cualidad enantiomérica de los cristales era el resultado de moléculas enantioméricas. La forma poco común del ácido tartárico era ópticamente inactiva porque contenía cantidades iguales de ácido (+)-tartárico y ácido (–)-tartárico. Antes se había llamado *ácido racémico* (del latín *racemus*, que significa "racimo de uvas"), nombre que después dio origen al término actual para una mezcla de cantidades iguales de enantiómeros.

PROBLEMA 7.24

¿La forma inusual, ópticamente inactiva, del ácido tartárico estudiada por Pasteur podía haber sido ácido *meso*-tartárico?

La técnica de Pasteur para separar los enantiómeros no sólo es laboriosa sino que requiere que los cristales de los enantiómeros sean distinguibles. Esto sucede muy rara vez. En consecuencia, se han desarrollado métodos alternativos y más generales para la resolución de enantiómeros. La mayoría se basa en una estrategia de convertir temporalmente los enantiómeros de una mezcla racémica en derivados diasteroméricos, separar estos diasterómeros y luego regenerar los materiales iniciales enantioméricos.

En la figura 7.14 se ilustra esta estrategia. Digamos que se tiene una mezcla de enantiómeros, los cuales, por simplicidad, se denominarán C(+) y C(–). Suponga que C(+) y C(–) llevan algún grupo funcional que puede combinarse con un reactivo P para producir los aductos C(+)-P y C(–)-P. Ahora, si el reactivo P es quiral, y si sólo un enantiómero de P, por decir, P(+), se agrega a una mezcla racémica de C(+) y C(–), como se muestra en el primer paso de la figura 7.14, entonces, los productos de la reacción son C(+)-P(+) y C(–)-P(+). Estos productos no son imagen especular; son diasterómeros. Los diasterómeros pueden tener diferentes propiedades físicas, lo que puede servir como medio para separarlos. La mezcla de diasterómeros se separa, por lo general, por recristalización a partir de un disolvente adecuado. En el último paso, una transformación química apropiada libera los enantiómeros y restaura el agente de resolución.

Siempre que sea posible, las reacciones químicas implicadas en la formación de diasterómeros y su conversión en enantiómeros separados son reacciones ácido-base simples.

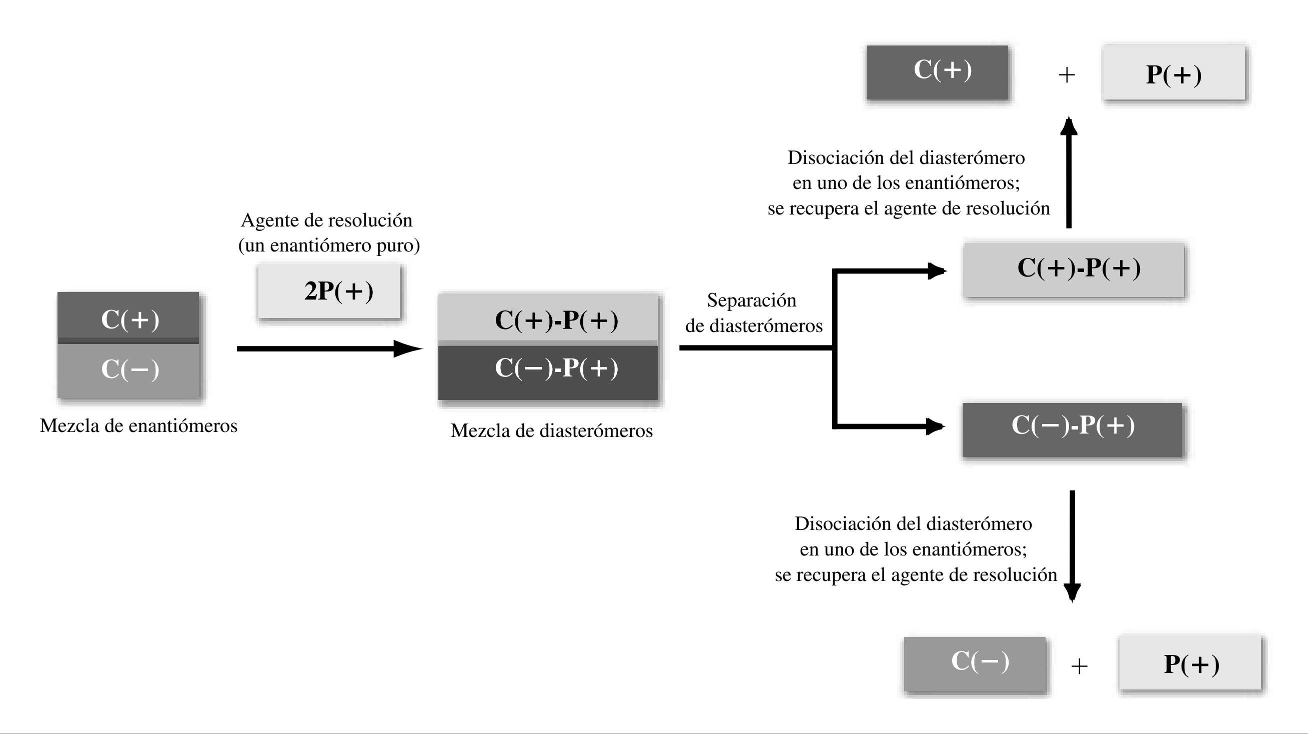


FIGURA 7.14 El procedimiento general para resolver una sustancia quiral en sus enantiómeros. La reacción con un solo enantiómero de un agente de resolución quiral P(+) convierte la mezcla racémica de enantiómeros C(+) y C(–) en una mezcla de diasterómeros C(+)-P(+) y C(–)-P(+). La mezcla de diasterómeros es separada por cristalización fraccionada, por ejemplo. Entonces se lleva a cabo una reacción para convertir el diasterómero C(+)-P(+) en C(+) y el agente de resolución P(+). Del mismo modo, el diasterómero C(–)-P(+) es convertido en C(–) y P(+). C(+) se ha separado de C(–) y el agente de resolución P(+) puede recuperarse para su uso posterior.

Por ejemplo, el ácido (*S*)-(–)-málico de origen natural con frecuencia se usa para resolver aminas. Una de las aminas que se ha resuelto de esta forma es la 1-feniletilamina. Las aminas son bases y el ácido málico es un ácido. La transferencia de un protón del ácido (*S*)-(–)-málico a una mezcla racémica de (*R*)- y (*S*)-1-feniletilamina forma una mezcla de sales diasteroméricas.

$$C_6H_5CH(CH_3)NH_2 + HO_2CCH_2CH(OH)CO_2H \longrightarrow \underbrace{C_6H_5CH(CH_3)\overset{+}{N}H_3 \quad HO_2CCH_2CH(OH)CO_2^-}$$

1-Feniletilamina (mezcla racémica) — Ácido (*S*)-(−)-málico (agente de resolución) — (*S*)-Malato de 1-feniletilamonio (mezcla de sales diasteroméricas)

Las sales diasteroméricas se separan y los enantiómeros individuales de la amina se liberan por tratamiento con una base:

$$\underbrace{C_6H_5CH(CH_3)\overset{+}{N}H_3 \quad HO_2CCH_2CH(OH)CO_2^-} + 2OH^- \longrightarrow$$

(*S*)-Malato de 1-feniletilamonio (mezcla de sales diasteroméricas) — Ion hidróxido

$$C_6H_5CH(CH_3)NH_2 + {}^-O_2CCH_2CH(OH)CO_2^- + 2H_2O$$

1-Feniletilamina (un solo enantiómero) — Ácido (*S*)-(−)-málico (agente de resolución recuperado) — Agua

PROBLEMA 7.25

En la resolución de la 1-feniletilamina usando ácido (–)-málico, el compuesto obtenido por recristalización de la mezcla de sales diasteroméricas es (*S*)-malato de (*R*)-1-feniletilamonio. El otro componente de la mezcla es más soluble y permanece en solución. ¿Cuál es la configuración de la sal más soluble?

Este método se usa en forma amplia para la resolución de aminas quirales y ácidos carboxílicos. Se han desarrollado métodos análogos basados en la formación y la separación de diasterómeros para otros grupos funcionales; el método preciso depende de la clase de reactividad química asociada con los grupos funcionales presentes en la molécula.

Conforme las herramientas experimentales para las transformaciones bioquímicas se han vuelto más poderosas y los procedimientos para llevar a cabo estas transformaciones en el laboratorio más rutinarios, ha crecido la aplicación de procesos bioquímicos a tareas de química orgánica convencional, incluyendo la producción de moléculas quirales enantioméricamente puras.

Un enfoque, llamado **resolución enzimática**, implica tratar una mezcla racémica con una enzima que cataliza la reacción de sólo uno de los enantiómeros. Algunas de las enzimas usadas en forma más común son las *lipasas* y las *esterasas*, enzimas que catalizan la hidrólisis de los ésteres. En un procedimiento típico, un enantiómero del acetato de un alcohol racémico experimenta hidrólisis y el otro se queda sin cambios cuando se hidroliza en presencia de una esterasa de hígado de cerdo.

El ejemplar de noviembre de 2002 del *Journal of Chemical Education* (pp. 1351-1352) describe la resolución de un alcohol por hidrólisis de su éster catalizada por lipasa, en un experimento adecuado para laboratorios introductorios.

$$\underset{\text{Acetato de un alcohol racémico}}{R\text{–}CH(OCOCH_3)\text{–}CH_3} \xrightarrow[\text{enzima}]{H_2O} \underset{(S)\text{-Alcohol}}{R\text{–}CH(OH)\text{–}CH_3} + \underset{\text{Acetato de }(R)\text{-alcohol}}{R\text{–}CH(OCOCH_3)\text{–}CH_3}$$

Por lo general, se logran producciones altas del alcohol enantioméricamente puro y del éster enantioméricamente puro. El interés creciente en fármacos quirales (vea el ensayo sobre este tema en el recuadro de la p. 301) ha estimulado el desarrollo de la resolución enzimática a gran escala como un proceso comercial.

7.15 POLÍMEROS ESTEREORREGULARES

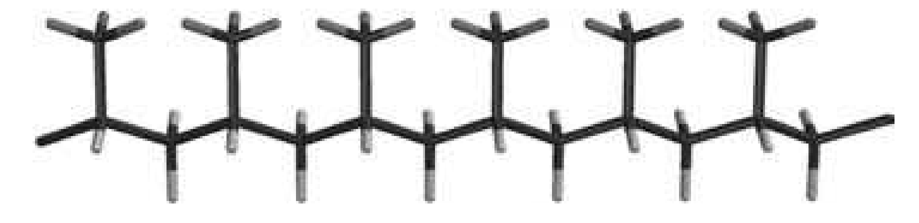
Antes del desarrollo de los sistemas catalizadores de Ziegler-Natta (sección 6.22), la polimerización del propeno no era una reacción de mucho valor. La razón de esto tiene una base estereoquímica. Considere una sección de *polipropileno*:

$$-\!\left(CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H \right)\!-$$

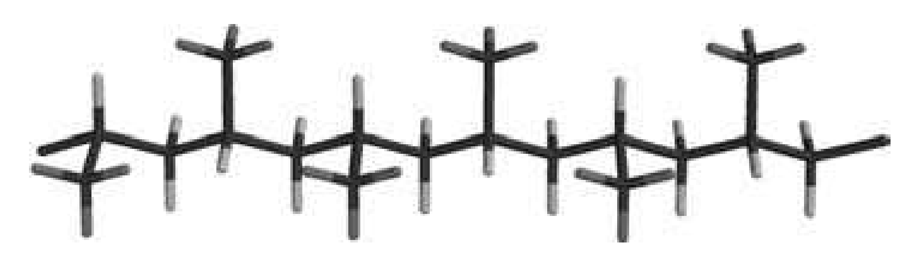
La representación de la cadena del polímero en una conformación en zigzag extendida, como se muestra en la figura 7.15, revela varias posibilidades estructurales distintas que difieren con respecto a las configuraciones relativas de los carbonos que llevan los grupos metilo.

Una estructura, representada en la figura 7.15*a*, tiene todos los grupos metilo orientados en la misma dirección con respecto a la cadena de polímero. Este arreglo estereoquímico se llama **isotáctico**. Otra forma llamada **sindiotáctica**, mostrada en la figura 7.15*b*, tiene sus grupos metilo alternados al frente y atrás a lo largo de la cadena. Tanto el polipropileno isotáctico como el sindiotáctico se conocen como **polímeros estereorregulares** debido a que cada uno se caracteriza por una estereoquímica precisa en el átomo de carbono que lleva el grupo metilo. Una

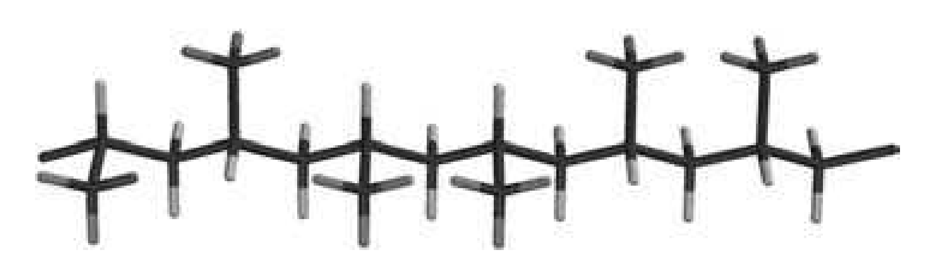
FIGURA 7.15 Polímeros de propeno. La cadena principal se muestra en una conformación en zigzag. Cada tercer carbono lleva un sustituyente metilo y es un centro de quiralidad. *a*) Todos los grupos metilo están en el mismo lado de la cadena de carbonos en el polipropileno isotáctico. *b*) Los grupos metilo se alternan de un lado al otro en el polipropileno sindiotáctico. *c*) La orientación espacial de los grupos metilo es aleatoria en el polipropileno atáctico.



a) Polipropileno isotáctico



b) Polipropileno sindiotáctico



c) Polipropileno atáctico

tercera posibilidad, mostrada en la figura 7.15*c*, se describe como **atáctico**. El polipropileno atáctico tiene una orientación aleatoria de sus grupos metilo; no es un polímero estereorregular.

Las cadenas de polipropileno se asocian entre sí debido a fuerzas de atracción de van der Waals. La extensión de esta asociación es relativamente grande para los polímeros isotáctico y sindiotáctico, debido a que la estereorregularidad de las cadenas del polímero permite un empaque eficiente. El polipropileno atáctico, por otra parte, no se asocia con tanta fuerza. Tiene una menor densidad y un punto de fusión más bajo que las formas estereorregulares. Las propiedades físicas del polipropileno estereorregular son más útiles para la mayoría de los propósitos que las del polipropileno atáctico.

Cuando el propeno se polimeriza bajo condiciones de radicales libres, el polipropileno que resulta es atáctico. Sin embargo, los catalizadores del tipo Ziegler-Natta permiten la preparación de polipropileno isotáctico o sindiotáctico. Se verá aquí un ejemplo de la forma en que la elección apropiada de las condiciones experimentales puede afectar el curso estereoquímico de una reacción química hasta el grado que resultan materiales nuevos por completo con propiedades únicas.

7.16 CENTROS DE QUIRALIDAD DISTINTOS DEL CARBONO

La exposición hasta este punto se ha limitado a moléculas en las que el centro de quiralidad es el carbono. Átomos distintos al carbono también pueden ser centros de quiralidad. El silicio,

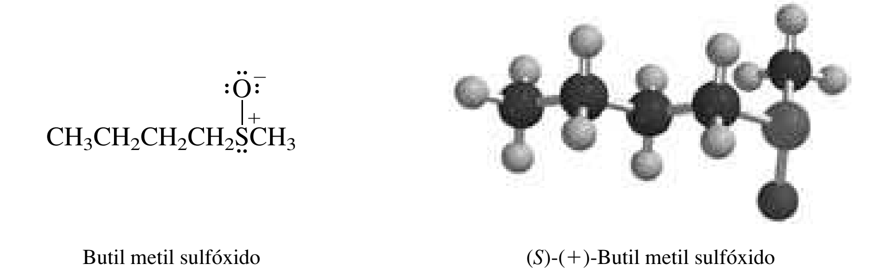
como el carbono, tiene un arreglo tetraédrico de enlaces cuando lleva cuatro sustituyentes. Numerosos compuestos de organosilicio, en los que el silicio lleva cuatro grupos diferentes, se han resuelto en sus enantiómeros.

Las moléculas piramidales trigonales son quirales si el átomo central lleva tres grupos diferentes. Sin embargo, si se han de resolver sustancias de este tipo, la inversión piramidal que interconvierte los enantiómeros debe ser lenta a temperatura ambiente. La inversión piramidal en el nitrógeno es tan rápida que los intentos por resolver aminas quirales fallan debido a su racemización rápida.

a b N c $\underset{}{\overset{\text{muy rápido}}{\rightleftharpoons}}$ b a N c

El fósforo está en el mismo grupo de la tabla periódica que el nitrógeno, y compuestos de fósforo tricoordinados (fosfinas), como las aminas, son piramidales trigonales. Las fosfinas, sin embargo, experimentan inversión piramidal mucho más despacio que las aminas, y se han preparado varias fosfinas ópticamente activas.

Los compuestos de azufre tricoordinados son quirales cuando el azufre lleva tres grupos diferentes. La velocidad de inversión piramidal en el azufre es bastante lenta. Los compuestos más comunes en los que el azufre es un centro de quiralidad son los sulfóxidos, como:



Butil metil sulfóxido

(*S*)-(+)-Butil metil sulfóxido

La configuración absoluta en el azufre se especifica por el método de Cahn-Ingold-Prelog, el par de electrones no compartidos se considera el sustituyente de menor prioridad.

7.17 RESUMEN

Un diagrama de flujo detallado que describe un conjunto de subcategorías de isómeros divididos en forma más fina aparece en el ejemplar de febrero de 1990 del *Journal of Chemical Education.*

La química en tres dimensiones se conoce como **estereoquímica**. En su nivel más fundamental, la estereoquímica trata de la estructura molecular; en otro nivel, trata de la reactividad química. En la tabla 7.2 se resumen algunas definiciones básicas relacionadas con la estructura molecular y la estereoquímica.

Sección 7.1 Una molécula es **quiral** si no puede superponerse con su imagen especular. *Las imágenes especulares no superponibles* son **enantiómeros** entre sí. Las moléculas en que las imágenes especulares son superponibles son aquirales.

$CH_3\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ — 2-Clorobutano (quiral)

$CH_3\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$ — 2-Cloropropano (aquiral)

Sección 7.2 La clase más común de molécula quiral contiene un átomo de carbono que lleva cuatro átomos o grupos diferentes. Dicho átomo se llama **centro de quiralidad**. En

TABLA 7.2 Clasificación de los isómeros

Definición	Ejemplo
Los isómeros son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Pueden ser isómeros constitucionales o estereoisómeros.	
1. *Isómeros constitucionales* son isómeros que difieren en el orden en que están conectados sus átomos.	Tres compuestos isoméricos constitucionales tienen la fórmula molecular C_3H_8O: $CH_3CH_2CH_2OH$ (1-Propanol); CH_3CHCH_3 con OH en C-2 (2-Propanol); $CH_3CH_2OCH_3$ (Éter etil metílico)
2. *Estereoisómeros* son isómeros que tienen la misma constitución, pero difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio.	
a) *Enantiómeros* son estereoisómeros que se relacionan como un objeto y su imagen especular no es superponible.	Las dos formas enantioméricas del 2-clorobutano son H_3C, H, C—Cl, CH_3CH_2 y H, CH_3, Cl—C, CH_2CH_3 (*R*)-(−)-2-Clorobutano y (*S*)-(+)-2-Clorobutano
b) *Diasterómeros* son estereoisómeros que no son imágenes especulares.	Los isómeros cis y trans del 4-metilciclohexanol son estereoisómeros, pero no se relacionan como un objeto y su imagen especular; son diasterómeros. CH_3, HO — *cis*-4-Metilciclohexanol HO, CH_3 — *trans*-4-Metilciclohexanol

la tabla 7.2 se muestran los enantiómeros del 2-clorobutano. C-2 es un centro de quiralidad en el 2-clorobutano.

Sección 7.3 Una molécula que tiene un plano de simetría o un centro de simetría es aquiral. El *cis*-4-metilciclohexanol (tabla 7.2) tiene un plano de simetría que biseca a la molécula en dos mitades que son imagen especular y es aquiral. Lo mismo puede decirse para el *trans*-4-metilciclohexanol.

Sección 7.4 La **actividad óptica**, o el grado en que una sustancia rota el plano de la luz polarizada, es una propiedad física usada para caracterizar las sustancias quirales. Los enantiómeros tienen **rotaciones ópticas** iguales y opuestas. Para ser ópticamente activa, una sustancia debe ser quiral y un enantiómero debe estar presente en exceso sobre el otro. Una **mezcla racémica** es ópticamente inactiva y contiene cantidades iguales de enantiómeros.

Sección 7.5 La **configuración relativa** compara el arreglo de los átomos en el espacio con alguna referencia. El prefijo *cis-* en el *cis*-4-metilciclohexanol, por ejemplo, describe la configuración relativa al referir la orientación del grupo CH_3 respecto al OH. La **configuración absoluta** es una descripción exacta del arreglo de átomos en el espacio.

Sección 7.6 La configuración absoluta en moléculas quirales se especifica mejor usando los prefijos *R* y *S* del sistema de notación de Cahn-Ingold-Prelog. Los sustituyentes en un centro de quiralidad se clasifican en orden de prioridad decreciente. Si los tres sustituyentes clasificados con prioridad más alta siguen una ruta en el sentido de las manecillas del reloj (más alta → segunda más alta → tercera más alta) cuando el sustituyente con menor prioridad se mantiene hacia atrás, alejado de usted, la configuración es *R*. Si la siguen en sentido contrario a las manecillas del reloj, la configuración es *S*. En la tabla 7.2 se muestran los enantiómeros *R* y *S* del 2-clorobutano.

Sección 7.7 Una **proyección de Fischer** muestra cómo se vería una molécula si sus enlaces fueran proyectados en una superficie plana. Las líneas horizontales representan enlaces que se acercan a usted; los enlaces verticales se alejan de usted. Por lo general, la proyección se dibuja de modo que la cadena de carbonos esté en la vertical, con el carbono con el número más bajo en la parte superior.

CH_3, H, C—Cl, CH_3CH_2 ; Cl—|—H (CH_3 arriba, CH_2CH_3 abajo)

(*R*)-2-Clorobutano

H, CH_3, Cl—C, CH_2CH_3 ; H—|—Cl (CH_3 arriba, CH_2CH_3 abajo)

(*S*)-2-Clorobutano

Sección 7.8 Ambos enantiómeros de la misma sustancia son idénticos en la mayoría de sus propiedades físicas. Las diferencias más prominentes son biológicas, como el sabor y el olor, en las que la sustancia interacciona con un sitio receptor quiral en un sistema vivo. Los enantiómeros también tienen consecuencias importantes en medicina, en la que las dos formas enantioméricas de un fármaco pueden tener efectos muy diferentes en los pacientes.

Sección 7.9 Una reacción química puede convertir una sustancia aquiral en una quiral. Si el producto contiene un solo centro de quiralidad, se forma como una mezcla racémica. Pueden formarse productos ópticamente activos a partir de materiales iniciales ópticamente inactivos sólo si está presente algún agente ópticamente activo. Los mejores ejemplos son los procesos biológicos en los que las enzimas catalizan la formación de un solo enantiómero.

CH_2CO_2H / H—|—H / $CH_2(CH_2)_{13}CH_3$ $\xrightarrow{\text{oxidación biológica}}$ CH_2CO_2H / HO—|—H / $CH_2(CH_2)_{13}CH_3$

Ácido esteárico — Ácido (*S*)-3-hidroxiesteárico

Sección 7.10 Cuando una molécula tiene dos centros de quiralidad que no son equivalentes, son posibles cuatro estereoisómeros.

CH_3 / H—|—OH / H—|—Br / CH_3 ; CH_3 / HO—|—H / Br—|—H / CH_3

Enantiómeros del *eritro*-3-bromo-2-butanol

CH_3 / H—|—OH / Br—|—H / CH_3 ; CH_3 / HO—|—H / H—|—Br / CH_3

Enantiómeros del *treo*-3-bromo-2-butanol

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares se clasifican como **diasterómeros**. Cada enantiómero del *eritro*-3-bromo-2-butanol es un diasterómero de cada enantiómero del *treo*-3-bromo-2-butanol.

Sección 7.11 Las moléculas aquirales que contienen centros de quiralidad se llaman **formas meso**. Éstas contienen de manera típica (pero no se limitan a ello) dos centros de quiralidad sustituidos de manera equivalente. Son ópticamente inactivos.

meso-2,3-Dibromobutano	(2*R*,3*R*)-2,3-Dibromobutano	(2*S*,3*S*)-2,3-Dibromobutano
CH_3 / H—C—Br / H—C—Br / CH_3	CH_3 / Br—C—H / H—C—Br / CH_3	CH_3 / H—C—Br / Br—C—H / CH_3

Sección 7.12 Para una constitución particular, el número máximo de estereoisómeros es 2^n, donde n es el número de unidades estructurales capaces de variación estereoquímica; por lo general, este es el número de centros de quiralidad, pero puede incluir también enlaces dobles *E* y *Z*. El número de estereoisómeros se reduce a menos de 2^n cuando presentan formas meso.

Sección 7.13 Las reacciones de adición a alquenos pueden generar uno (sección 7.9) o dos (sección 7.13) centros de quiralidad. Cuando se producen dos centros de quiralidad, su estereoquímica relativa depende de la configuración (*E* o *Z*) del alqueno, y de si la adición es syn o anti.

Sección 7.14 La **resolución** es la separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros. Por lo general, se lleva a cabo al convertir la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diasterómeros, separando estos últimos y luego regenerando los enantiómeros.

Sección 7.15 Ciertos polímeros, como el polipropileno, contienen centros de quiralidad y las configuraciones relativas de estos centros afectan las propiedades físicas de los polímeros. Sustituyentes semejantes aparecen en el mismo lado de una cadena de carbonos en zigzag en un polímero **isotáctico**, se alternan a lo largo de la cadena en un polímero **sindiotáctico** y aparecen de manera aleatoria en un polímero **atáctico**. Se hace referencia a los polímeros isotácticos y sindiotácticos como polímeros **estereorregulares**.

Sección 7.16 Átomos distintos del carbono pueden ser centros de quiralidad. Algunos ejemplos incluyen aquellos basados en el silicio tetracoordinado y el azufre tricoordinado como centros de quiralidad. En principio, el nitrógeno tricoordinado puede ser un centro de quiralidad en compuestos del tipo N(x, y, z), donde x, y y z son diferentes, pero la inversión de la pirámide del nitrógeno es tan rápida que la racemización ocurre casi instantáneamente a temperatura ambiente.

PROBLEMAS

7.26 ¿Cuáles de los alcoholes isoméricos que tienen la fórmula molecular $C_5H_{12}O$ son quirales y cuáles son aquirales?

7.27 Escriba fórmulas estructurales o construya modelos moleculares para todos los compuestos derivados triclorados del ciclopropano. (No olvide incluir los estereoisómeros.) ¿Cuáles son quirales? ¿Cuáles son aquirales?

7.28 En cada uno de los siguientes pares de compuestos uno es quiral y el otro es aquiral. Identifique cada compuesto como quiral o aquiral, según sea apropiado.

a) $ClCH_2CH(OH)CH_2OH$ y $HOCH_2CH(Cl)CH_2OH$

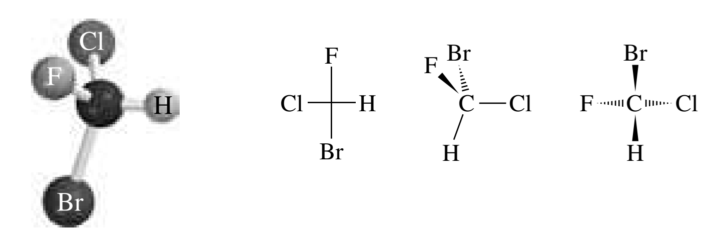
b) $CH_3CH{=}CHCH_2Br$ y $CH_3CH(Br)CH{=}CH_2$

c) CH_3 / H_2N—C—H / H—C—NH_2 / CH_3 y CH_3 / H—C—NH_2 / H—C—NH_2 / CH_3

d) (biciclo con Cl en la cabeza de puente) y (biciclo con H y Cl en C-2)

7.29 Compare el 2,3-pentanodiol y el 2,4-pentanodiol con respecto al número de estereoisómeros posibles para cada constitución. ¿Cuáles estereoisómeros son quirales? ¿Cuáles son aquirales?

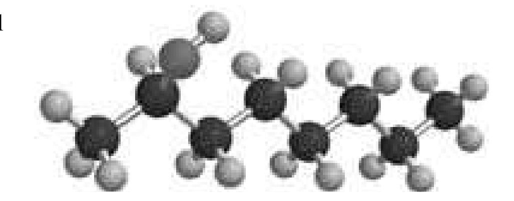
7.30 En 1996 se determinó que la configuración absoluta del (–)-bromoclorofluorometano es *R*. ¿Cuál o cuáles de las siguientes estrucutras representan al (–)-BrClFCH?



Br / F—C—Cl / H   F—C—Cl (Br arriba, H abajo)

7.31 Especifique la configuración del centro de quiralidad como *R* o *S* en cada una de las siguientes estructuras.

a) (−)-2-Octanol



b) L-Glutamato monosódico (sólo este estereoisómero es de algún valor como agente para realzar el sabor)

CO_2^- / $H_3\overset{+}{N}$—C—H / $CH_2CH_2CO_2^-$ Na^+

7.32 Una subregla del sistema de Cahn-Ingold-Prelog especifica que el número de masa más alto tiene prioridad sobre los menores cuando se distingue entre isótopos.

a) Determine las configuraciones absolutas del reactivo y el producto en la oxidación biológica de etano marcado isotópicamente, descrito en la sección 7.2.

D, T, H—C—CH_3 $\xrightarrow{\text{oxidación biológica}}$ D, T, HO—C—CH_3

b) Debido a que OH se enlaza al carbono en el mismo lado del cual se pierde el H, la oxidación procede con retención de la configuración (sección 6.14). Compare este hecho con las configuraciones *R* y *S* que determinó en la parte *a*) y reconcilie cualesquiera conflictos *evidentes*.

7.33 Identifique la relación en cada uno de los siguientes pares. ¿Los dibujos representan isómeros constitucionales o estereoisómeros, o sólo son diferentes formas de dibujar el mismo compuesto? Si son estereoisómeros, ¿son enantiómeros o diasterómeros?

a) H, CH_3, C—CH_2Br, HO y H_3C, H, C—CH_2OH, Br

b) H, CH_3, C—Br, CH_3CH_2 y H, Br, C—CH_3, CH_3CH_2

c) H, CH_3, C—Br, CH_3CH_2 y H_3C, H, C—CH_2CH_3, Br

d) y CH_3, Br—H, CH_2CH_3

e) CH_2OH, H—OH, CH_2OH y CH_2OH, HO—H, CH_2OH

f) H_3C, H, H, Cl y

g) HO H y H OH

h) HO H y H OH

i) HO H y H OH

j) HO, CH_2OH y HO, CH_2OH

k) HO, CH_2OH y HO, CH_2OH

l) CH3, HO, H, H, OH, CH2OH y H, OH, H_3C, CH_2OH, HO, H

m) H, CH_3, H, CH_3 y CH_3, H, H_3C, H

n) CO_2H, H, Br, H, Br, CH_3 y CO_2H, Br, H, H, Br, CH_3

o) CO_2H, H, Br, H, Br, CH_3 y CH_3, Br, H, H, Br, CO_2H

p) CO_2H, H, Br, H, Br, CH_3 y CO_2H, Br, H, Br, H, CH_3

q) H_3C, OH y H_3C, OH

r) $(CH_3)_3C$, I y $(CH_3)_3C$, I

s) CH_3 y CH_3

t) CH_3 y H_3C

u) H_3C, H y H, CH_3

v) H_3C H y H CH_3

7.34 La degradación química de la clorofila forma diversas sustancias, incluyendo *fitol*. Se muestra la constitución del fitol. ¿Cuántos estereoisómeros tienen esta constitución?

$$HOCH_2CH{=}C(CH_2)_3CH(CH_2)_3CH(CH_2)_3CHCH_3$$
$$CH_3 \quad CH_3 \quad CH_3 \quad CH_3$$

7.35 La *muscarina* es una sustancia venenosa presente en el hongo *Amanita muscaria*. Su estructura es representada por la constitución que se muestra aquí.

HO 3 H_3C 2 O 5 $CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$ HO^-

a) Incluyendo la muscarina, ¿cuántos estereoisómeros tienen esta constitución?

b) Uno de los sustituyentes en el anillo de la muscarina es trans a los otros dos. ¿Cuántos de los estereoisómeros satisfacen este requerimiento?

c) La muscarina tiene la configuración 2*S*,3*R*,5*S*. Escriba una fórmula estructural de la muscarina mostrando su estereoquímica correcta.

7.36 El *ectocarpeno* es un material volátil atrayente de células espermáticas liberado por los óvulos del alga *Ectocarpus siliculosus*. Su constitución es

$CH_3CH_2CH{=}CH$—

Todos los enlaces dobles son cis, y la configuración absoluta del centro de quiralidad es *S*. Escriba una representación precisa desde el punto de vista estereoquímico del ectocarpeno.

7.37 El *multifideno* es una sustancia atrayente de células espermáticas liberada por la hembra de una especie de alga café (*Cutleria multifida*). La constitución del multifideno es

$CH{=}CHCH_2CH_3$

$CH{=}CH_2$

a) ¿Cuántos estereoisómeros están representados por esta constitución?

b) El multifideno tiene una relación cis entre sus sustituyentes en el anillo. Dada esta información, ¿cuántos estereoisómeros son posibles?

c) La cadena lateral butenilo tiene la configuración *Z* de su enlace doble. Con base en todos los datos, ¿cuántos estereoisómeros son posibles?

d) Dibuje representaciones precisas desde el punto de vista estereoquímico de todos los estereoisómeros que satisfagan los requerimientos estructurales del multifideno.

e) ¿Cómo se relacionan estos multifidenos estereoisoméricos (enantiómeros o diasterómeros)?

7.38 La *estreptimidona* es un antibiótico y tiene la estructura mostrada más abajo. ¿Cuántos diasterómeros de estreptimidona son posibles? ¿Cuántos enantiómeros? Usando los descriptores *E*,*Z* y *R*,*S*, especifique todos los elementos esenciales de la estereoquímica de la estreptimidona.

O H OH O NH H H H_3C H_3C H H O

7.39 En el problema 4.26 se le pidió dibujar la conformación preferida del mentol con base en la información de que es el estereoisómero más estable del 2-isopropil-5-metilciclohexanol. Ahora se puede describir por completo de manera estructural el (–)-mentol al señalar que tiene la configuración *R* en el carbono sustituido con el hidroxilo.

a) Dibuje la conformación preferida del (–)-mentol.

b) El (+)-isomentol tiene la misma constitución que el (–)-mentol. Las configuraciones en C-1 y C-2 del (+)-isomentol son lo opuesto de los correspondientes centros de quiralidad del (–)-mentol. Escriba la conformación preferida del (+)-isomentol.

7.40 Se aisló un cierto producto natural que tiene $[\alpha]_D$ + 40.3°. Se han propuesto de manera independiente dos estructuras para este compuesto. ¿Cuál tiene más probabilidad de ser correcta? ¿Por qué?

7.41 Una de las sustancias principales obtenidas de arquea (una de las formas de vida más antiguas de la Tierra) se deriva de un diol de 40 carbonos. Dado el hecho de que este diol es ópticamente activo, ¿es el compuesto A o es el compuesto B?

Compuesto A

Compuesto B

7.42 *a*) Una solución acuosa que contiene 10 g de fructosa ópticamente pura fue diluida en 500 mL de agua y colocada en un tubo de polarímetro de 20 cm de longitud. La rotación medida fue −5.20°. Calcule la rotación específica de la fructosa.

b) Si esta solución fuera mezclada con 500 mL de una solución que contiene 5 g de fructosa racémica, ¿cuál sería la rotación específica de la mezcla de fructosa resultante? ¿Cuál sería su pureza óptica?

7.43 Cada una de las siguientes reacciones forma una mezcla de dos estereoisómeros. Escriba sus estructuras. ¿Son enantiómeros o diasterómeros? ¿Son quirales o aquirales? ¿Se forman en cantidades iguales?

a) $BrCH_2CH_2Br + Cl_2 \xrightarrow{\text{luz}} C_2H_3Br_2Cl + HCl$

b) $\xrightarrow{HCl}$

c) $\xrightarrow{HCl}$

7.44 Escriba los productos orgánicos de cada una de las siguientes reacciones. Si se forman dos estereoisómeros, muestre ambos. Etiquete todos los centros de quiralidad *R* o *S* según sea apropiado.

a) 1-Buteno y yoduro de hidrógeno

b) (*E*)-2-Penteno y bromo en tetracloruro de carbono

c) (*Z*)-2-Penteno y bromo en tetracloruro de carbono

d) 1-Buteno y ácido peroxiacético en diclorometano

e) (*Z*)-2-Penteno y ácido peroxiacético en diclorometano

f) 1,5,5-Trimetilciclopenteno e hidrógeno en presencia de platino

g) 1,5,5-Trimetilciclopenteno y diborano en tetrahidrofurano seguido por una oxidación con peróxido de hidrógeno

7.45 La enzima *aconitasa* cataliza la hidratación del ácido aconítico para formar dos productos: ácido cítrico y ácido isocítrico. El ácido isocítrico es ópticamente activo; el ácido cítrico no lo es. ¿Cuáles son las constituciones respectivas del ácido cítrico y el ácido isocítrico?

HO_2CCH_2 CO_2H
C=C
HO_2C H

Ácido aconítico

7.46 Considere la ozonólisis del *trans*-4,5-dimetilciclohexeno teniendo la constitución mostrada.

H_3C
H_3C

Las estructuras A, B y C son tres formas estereoisoméricas del producto de la reacción.

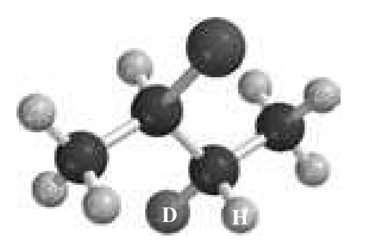
A	B	C
CH=O	CH=O	CH=O
H—H	H—H	H—H
H_3C—H	H—CH_3	H—CH_3
H—CH_3	H_3C—H	H—CH_3
H—H	H—H	H—H
CH=O	CH=O	CH=O

a) ¿Cuáles de los compuestos A, B y C, si es que alguno lo es, son quirales?

b) ¿Qué producto se forma en la reacción?

c) ¿Qué producto se formaría si los grupos metilo fueran cis entre ellos en el alqueno inicial?

7.47 *a*) Al ser calentado con etóxido de potasio en etanol (70°C), el bromuro de alquilo marcado con deuterio, que se muestra produce una mezcla de 1-buteno, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno. Con base en su conocimiento del mecanismo E2, prediga cuál o cuáles alquenos, si es que alguno, contiene deuterio.



b) El bromuro mostrado en la parte *a*) es el diasterómero eritro. ¿Cómo diferiría el contenido de deuterio de los alquenos formados por deshidrohalogenación del diasterómero treo de los producidos en la parte *a*)?

7.48 Un compuesto (C_6H_{10}) contiene un anillo de cinco miembros. Cuando se adiciona Br_2, se forman dos dibromuros diasteroméricos. Sugiera estructuras razonables para el compuesto y los dos dibromuros.

7.49 Cuando el 2,3-dimetil-2-pentanol ópticamente puro fue sometido a deshidratación, se obtuvo una mezcla de dos alquenos. La hidrogenación de esta mezcla de alquenos formó 2,3-dimetilpentano, con una pureza óptica de 50%. ¿Cuáles fueron los dos alquenos formados en la reacción de eliminación, y cuáles las cantidades relativas de cada uno?

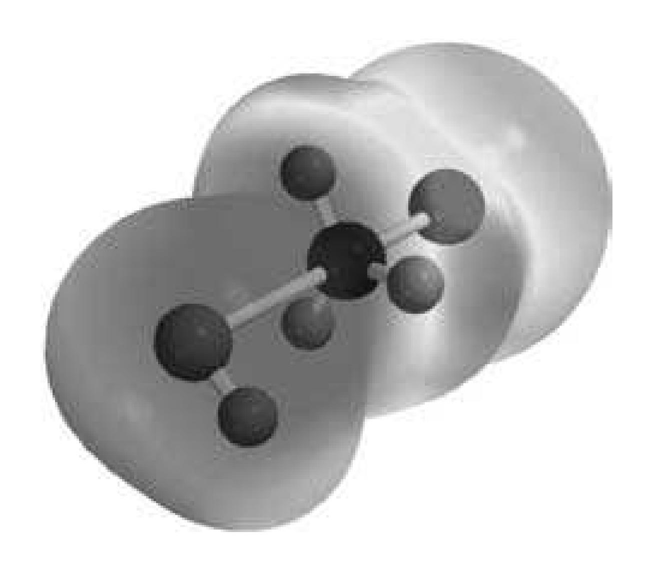
7.50 Cuando el (*R*)-3-buten-2-ol es tratado con un peroxiácido, se forman dos epóxidos estereoisoméricos en una proporción 60:40. El estereoisómero en menor cantidad tiene la estructura mostrada.



a) Escriba la estructura del estereoisómero principal.

b) ¿Cuál es la relación entre los dos epóxidos? ¿Son enantiómeros o diasterómeros?

c) Cuatro productos estereoisoméricos se forman cuando el 3-buten-2-ol racémico es epoxidado bajo las mismas condiciones. ¿Cuáles son? ¿Qué cantidad de cada estereoisómero se forma?



Sustitución nucleofílica

Esbozo del capítulo

8.1 TRANSFORMACIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES POR SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA 332
8.2 REACTIVIDAD RELATIVA DE LOS HALOGENUROS COMO GRUPOS SALIENTES 335
8.3 EL MECANISMO S_N2 DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA 335
8.4 EFECTOS ESTÉRICOS EN LAS REACCIONES S_N2 339
8.5 NUCLEÓFILOS Y CARÁCTER NUCLEOFÍLICO 341
8.6 EL MECANISMO S_N1 DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA 343
■ *Sustituciones nucleofílicas de halogenuros de alquilo, catalizadas por enzimas* 344
8.7 ESTABILIDAD DEL CARBOCATIÓN Y LA VELOCIDAD DE REACCIÓN S_N1 346
8.8 ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES S_N1 347
8.9 REARREGLOS DE LOS CARBOCATIONES EN LAS REACCIONES S_N1 348
8.10 EFECTO DEL DISOLVENTE EN LA VELOCIDAD DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA. 350
8.11 SUSTITUCIÓN Y ELIMINACIÓN COMO REACCIONES EN COMPETENCIA 353
8.12 ÉSTERES SULFONATO COMO SUSTRATOS EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA 355
8.13 UNA MIRADA HACIA ATRÁS: LAS REACCIONES DE LOS ALCOHOLES CON HALOGENUROS DE HIDRÓGENO 358
8.14 RESUMEN 359
PROBLEMAS 361

CAPÍTULO 8

Mecanismos

8.1 El mecanismo S_N2 de la sustitución nucleofílica 336
8.2 El mecanismo S_N1 de la sustitución nucleofílica 345
8.3 Rearreglo de los carbocationes en la hidrólisis S_N1 del 2-bromo-3-metilbutano . . . 349

Cuando se expusieron las reacciones de eliminación en el capítulo 5, se aprendió que una base de Lewis puede reaccionar con un halogenuro de alquilo para formar un alqueno. En este capítulo se encontrará que las mismas clases de reactivos también pueden experimentar una reacción diferente, en la que la base de Lewis actúa como un **nucleófilo** y reemplaza el sustituyente halógeno en el carbono.

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R-\ddot{\underset{..}{X}}:} + \underset{\text{Base de Lewis}}{Y:^-} \longrightarrow \underset{\text{Producto de sustitución nucleofílica}}{R-Y} + \underset{\text{Anión halogenuro}}{:\ddot{\underset{..}{X}}:^-}$$

La sustitución nucleofílica se vio por primera vez en el capítulo 4, en la reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno para formar halogenuros de alquilo. Ahora se verá cómo los halogenuros de alquilo pueden convertirse en otras clases de compuestos orgánicos por sustitución nucleofílica.

En este capítulo se destaca un mecanismo diseñado para lograr un resultado práctico. Luego de comprender los mecanismos por los cuales los halogenuros de alquilo experimentan sustitución nucleofílica, se pueden elegir las condiciones experimentales más adecuadas para llevar a cabo una transformación de grupo funcional particular. La diferencia entre una reacción exitosa que conduce limpiamente a un producto deseado y una que falla es, con frecuencia, sutil. El análisis de los mecanismos tiene sus ventajas porque ayuda a apreciar estas sutilezas.

8.1 TRANSFORMACIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES POR SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Las reacciones de sustitución nucleofílica de los halogenuros de alquilo se relacionan con las reacciones de eliminación porque el halógeno actúa como un grupo saliente del carbono y se pierde como un anión. El enlace carbono-halógeno del halogenuro de alquilo se rompe en forma **heterolítica**: los dos electrones en ese enlace se pierden con el grupo saliente.

El enlace carbono-halógeno en un halogenuro de alquilo es polar

$$\overset{\delta+}{R}—\overset{\delta-}{X} \qquad X = I, Br, Cl, F$$

y se rompe en el ataque por un nucleófilo, de modo que los dos electrones en el enlace son retenidos por el halógeno.

$$^{-}Y: \;\; R—\ddot{X}: \longrightarrow R—Y + :\ddot{X}:^{-}$$

Los nucleófilos que se encuentran con más frecuencia son aniones, los cuales se usan como sus sales de litio, sodio o potasio. Si se usa M para representar al litio, el sodio o el potasio, algunos reactivos nucleofílicos representativos son

MOR	(un *alcóxido* metálico, una fuente del anión nucleofílico $R\ddot{O}:^{-}$)
$MO\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$	(un *carboxilato* metálico, una fuente del anión nucleofílico $R\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}:^{-}$)
MSH	(un *hidrógeno sulfuro* metálico, una fuente del anión nucleofílico $H\ddot{S}:^{-}$)
MCN	(un *cianuro* metálico, una fuente del anión nucleofílico $^{-}:C\equiv N:$)
MN_3	(una *azida* metálica, una fuente del anión nucleofílico $:\overset{-}{N}=\overset{+}{N}=\overset{-}{N}:$)

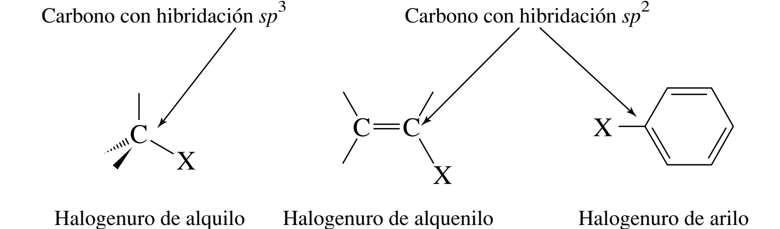
En la tabla 8.1 se ilustra una aplicación de cada uno de estos nucleófilos a una transformación de grupo funcional. La porción aniónica de la sal sustituye al halógeno de un halogenuro de alquilo. La porción del catión metálico se convierte en un halogenuro de litio, sodio o potasio.

$$M^{+} \; ^{-}Y: + R—\ddot{X}: \longrightarrow R—Y + M^{+} \; :\ddot{X}:^{-}$$

Reactivo nucleofílico — Halogenuro de alquilo — Producto de la sustitución nucleofílica — Halogenuro metálico

Los halogenuros de alquenilo también se conocen como *halogenuros vinílicos.*

Se notará que todos los ejemplos que se muestran en la tabla 8.1 implican **halogenuros de alquilo**, es decir, compuestos en los que el halógeno está unido a un carbono con hibridación sp^3. Los **halogenuros de alquenilo** y los **halogenuros de arilo**, compuestos en los que el halógeno está unido a carbonos con hibridación sp^2, no son reactivos bajo estas condiciones, y los principios que se desarrollarán en este capítulo no se aplican a ellos.



Para asegurar que la reacción ocurra en una solución homogénea, se eligen sustancias que disuelven tanto el halogenuro de alquilo como la sal iónica. Los sustratos de halogenuro de alquilo

TABLA 8.1 Transformaciones de grupo funcional representativas por reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo

Nucleófilo y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Ion alcóxido ($R\ddot{O}:^-$) El átomo de oxígeno de un alcóxido metálico es nucleofílico y reemplaza al halógeno de un halogenuro de alquilo. El producto es un *éter*.	$R'\ddot{O}:^- + R—X \longrightarrow R'\ddot{O}R + :\ddot{X}:^-$ Ion alcóxido + Halogenuro de alquilo → Éter + Ion halogenuro $(CH_3)_2CHCH_2ONa + CH_3CH_2Br \xrightarrow{\text{alcohol isobutílico}} (CH_3)_2CHCH_2OCH_2CH_3 + NaBr$ Isobutóxido de sodio + Bromuro de etilo → Éter etil isobutílico (66%) + Bromuro de sodio
Ion carboxilato ($RC(=O)—\ddot{O}:^-$) Se forma un *éster* cuando el oxígeno con carga negativa de un carboxilato reemplaza al halógeno de un halogenuro de alquilo.	$R'C(=O)\ddot{O}:^- + R—X \longrightarrow R'C(=O)\ddot{O}R + :\ddot{X}:^-$ Ion carboxilato + Halogenuro de alquilo → Éster + Ion halogenuro $KOC(=O)(CH_2)_{16}CH_3 + CH_3CH_2I \xrightarrow[\text{agua}]{\text{acetona}} CH_3CH_2OC(=O)(CH_2)_{16}CH_3 + KI$ Octadecanoato de potasio + Yoduro de etilo → Octadecanoato de etilo (95%) + Yoduro de potasio
Ion hidrógeno sulfuro ($H\ddot{S}:^-$) El uso de hidrógeno sulfuro como nucleófilo permite la conversión de halogenuros de alquilo en compuestos del tipo RSH. Estos compuestos son los análogos con azufre de los alcoholes y se conocen como *tioles*.	$H\ddot{S}:^- + R—X \longrightarrow R\ddot{S}H + :\ddot{X}:^-$ Ion hidrógeno sulfuro + Halogenuro de alquilo → Tiol + Ion halogenuro $KSH + CH_3CH(Br)(CH_2)_6CH_3 \xrightarrow[\text{agua}]{\text{etanol}} CH_3CH(SH)(CH_2)_6CH_3 + KBr$ Hidrógeno sulfuro de potasio + 2-Bromononano → 2-Nonanotiol (74%) + Bromuro de potasio
Ion cianuro ($:\bar{C}\equiv N:$) Por lo general, el átomo de carbono con carga negativa del ion cianuro es el que presenta el carácter nucleofílico. El uso del ion cianuro como nucleófilo permite la extensión de una cadena de carbonos por la formación de un enlace carbono-carbono. El producto es un *cianuro de alquilo* o *nitrilo.*	$:N\equiv \bar{C} + R—X \longrightarrow RC\equiv N: + :\ddot{X}:^-$ Ion cianuro + Halogenuro de alquilo → Cianuro de alquilo + Ion halogenuro NaCN + (ciclopentil)—Cl $\xrightarrow{\text{DMSO}}$ (ciclopentil)—CN + NaCl Cianuro de sodio + Cloruro de ciclopentilo → Cianuro de ciclopentilo (70%) + Cloruro de sodio
Ion azida ($:\bar{\ddot{N}}=\overset{+}{N}=\bar{\ddot{N}}:$) La azida de sodio es un reactivo que se usa para la formación de enlaces carbono-nitrógeno. El producto es una *azida de alquilo.*	$:\bar{\ddot{N}}=\overset{+}{N}=\bar{\ddot{N}}: + R—X \longrightarrow R\ddot{N}=\overset{+}{N}=\bar{\ddot{N}}: + :\ddot{X}:^-$ Ion azida + Halogenuro de alquilo → Azida de alquilo + Ion halogenuro $NaN_3 + CH_3(CH_2)_4I \xrightarrow{\text{1-propanol-agua}} CH_3(CH_2)_4N_3 + NaI$ Azida de sodio + Yoduro de pentilo → Azida de pentilo (52%) + Yoduro de sodio

(*continúa*)

TABLA 8.1 Transformaciones de grupo funcional representativas por reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo (*continuación*)

Nucleófilo y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Ion yoduro (:I:⁻) Los cloruros y bromuros de alquilo se convierten en yoduros de alquilo por tratamiento con yoduro de sodio en acetona. El NaI es soluble en acetona, pero el NaCl y el NaBr son insolubles y se cristalizan en la mezcla de reacción, haciéndola irreversible.	$:\ddot{I}:^- + R—\ddot{X}: \xrightarrow{\text{acetona}} R—\ddot{I}: + :\ddot{X}:^-$ Ion yoduro; Cloruro o bromuro de alquilo; Yoduro de alquilo; Ion cloruro o bromuro $CH_3CH(Br)CH_3 + NaI \xrightarrow{\text{acetona}} CH_3CH(I)CH_3 + NaBr$ (sólido) 2-Bromopropano; Yoduro de sodio; 2-Yodopropano (63%); Bromuro de sodio

son solubles en disolventes orgánicos, pero con frecuencia las sales no lo son. Las sales inorgánicas son solubles en agua, pero los halogenuros de alquilo no lo son. Con frecuencia se usan disolventes mixtos como mezclas de etanol-agua que pueden disolver suficientes cantidades tanto del sustrato como del nucleófilo para formar soluciones bastante concentradas. Muchas sales, al igual que la mayoría de los halogenuros de alquilo, poseen solubilidad significativa en dimetil sulfóxido (DMSO), lo cual hace de éste un buen medio para llevar a cabo las reacciones de sustitución nucleofílica.

En la sección 5.14 se mencionó el uso de DSMO como disolvente en reacciones de *eliminación* .

PROBLEMA 8.1

Escriba una fórmula estructural para el producto orgánico principal formado por la reacción de bromuro de metilo con cada uno de los siguientes compuestos:

a) NaOH (hidróxido de sodio)
b) $KOCH_2CH_3$ (etóxido de potasio)
c) $NaOC(=O)C_6H_5$ (benzoato de sodio)
d) LiN_3 (azida de litio)
e) KCN (cianuro de potasio)
f) NaSH (hidrógeno sulfuro de sodio)
g) NaI (yoduro de sodio)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El nucleófilo en el hidróxido de sodio es el ion hidróxido con carga negativa. La reacción que ocurre es una sustitución nucleofílica del bromuro por hidróxido. El producto es alcohol metílico.

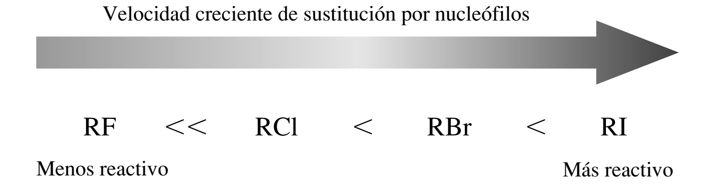
$$H\ddot{O}:^- + H_3C—\ddot{Br}: \longrightarrow H_3C—\ddot{O}H + :\ddot{Br}:^-$$

Ion hidróxido (nucleófilo); Bromuro de metilo (sustrato); Alcohol metílico (producto); Ion bromuro (grupo saliente)

Con la tabla 8.1 como antecedente, se puede ver lo útiles que son los halogenuros de alquilo en la química orgánica sintética. Los halogenuros de alquilo pueden prepararse a partir de alcoholes por sustitución nucleofílica, a partir de alcanos por halogenación por radicales libres y a partir de alquenos por adición de halogenuros de hidrógeno. Entonces quedan disponibles como materias primas para la preparación de compuestos orgánicos con otros grupos funcionales por el reemplazo del grupo saliente halogenuro con un nucleófilo. La variedad de compuestos que pueden prepararse por reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo es muy grande; los ejemplos mostrados en la tabla 8.1 ilustran sólo algunos de ellos. Otros numerosos ejemplos se agregarán a la lista en este capítulo y en los siguientes.

8.2 REACTIVIDAD RELATIVA DE LOS HALOGENUROS COMO GRUPOS SALIENTES

Entre los halogenuros de alquilo, los yoduros de alquilo experimentan sustitución nucleofílica a la velocidad más rápida, los fluoruros de alquilo a la más lenta.



El orden de reactividad del halogenuro de alquilo en las sustituciones nucleofílicas es el mismo que en las eliminaciones. El yodo tiene el enlace más débil con el carbono, y el yoduro es el mejor grupo saliente. Los yoduros de alquilo son varias veces más reactivos que los bromuros de alquilo, y entre 50 y 100 veces más reactivos que los cloruros de alquilo. El flúor tiene el enlace más fuerte al carbono, y el fluoruro es el peor como grupo saliente. Los fluoruros de alquilo se usan muy poco como sustratos en la sustitución nucleofílica debido a que son miles de veces menos reactivos que los cloruros de alquilo.

PROBLEMA 8.2

Cuando se permitió que el 1-bromo-3-cloropropano reaccionara con un equivalente molar de cianuro de sodio en etanol acuoso, se obtuvo sólo un producto orgánico. ¿Cuál fue este producto?

La capacidad del grupo saliente también se relaciona con la basicidad. Un anión fuertemente básico, por lo general, es peor como grupo saliente que un anión débilmente básico. El fluoruro es el más básico y el peor grupo saliente entre los aniones halogenuro, el yoduro el menos básico y el mejor grupo saliente.

La relación entre la capacidad del grupo saliente y la basicidad se estudia con más detalle en la sección 8.12.

8.3 EL MECANISMO S_N2 DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Los mecanismos por los que tiene lugar la sustitución nucleofílica han sido tema de muchos estudios. La investigación extensa de sir Christopher Ingold y Edward D. Hughes y sus asociados en el University College de Londres, durante la década de 1930, destacó las mediciones cinéticas y estereoquímicas para demostrar los mecanismos de estas reacciones.

Cinética. Los estudios cinéticos miden la velocidad de una reacción, en especial, con respecto a la forma en que la concentración de los reactivos (y catalizadores, si es que hay alguno) afecta a la velocidad de reacción. Habiendo visto ya que la velocidad de la sustitución nucleofílica depende del grupo saliente ($I > Br > Cl >> F$), se sabe que el enlace carbono-halógeno debe romperse en el paso lento de la reacción. En consecuencia, se espera que la velocidad de la reacción también dependa de la concentración del halogenuro de alquilo. Esto es confirmado por los estudios cinéticos de la reacción

$$\underset{\text{Bromuro de metilo}}{CH_3Br} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{HO^-} \longrightarrow \underset{\text{Alcohol metílico}}{CH_3OH} + \underset{\text{Ion bromuro}}{Br^-}$$

la cual sigue la ley de la velocidad:

$$\text{Velocidad} = k[CH_3Br][HO^-]$$

La velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de bromuro de metilo y de ion hidróxido. Es de primer orden en cada reactivo, o de *segundo orden* en general. La

MECANISMO 8.1 El mecanismo S_N2 de la sustitución nucleofílica, ilustrado por la reacción de bromuro de metilo con ion hidróxido

La reacción:

$$CH_3Br \quad + \quad HO^- \longrightarrow CH_3OH \quad + \quad Br^-$$

Bromuro de metilo — Ion hidróxido — Alcohol metílico — Ion bromuro

El mecanismo: La reacción procede en un solo paso. El ion hidróxido actúa como nucleófilo. Mientras se rompe el enlace C-Br, se forma el enlace C-O.

$$H{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^- \quad + \quad H_3C{-}\ddot{\underset{..}{Br}}{:} \longrightarrow H{-}\ddot{\underset{..}{O}}{-}CH_3 \quad + \quad {:}\ddot{\underset{..}{Br}}{:}^-$$

Ion hidróxido — Bromuro de metilo — Alcohol metílico — Ion bromuro

El estado de transición: El ion hidróxido ataca al carbono desde el lado opuesto al enlace C—Br.

$$\overset{\delta-}{H{-}\ddot{\underset{..}{O}}}\text{------}\underset{H}{\overset{H\;\;H}{C}}\text{------}\overset{\delta-}{\ddot{\underset{..}{Br}}{:}}$$

El carbono está unido parcialmente tanto al hidróxido como al bromuro. El arreglo de enlaces experimenta una inversión tetraédrica de >C— a —C< conforme progresa la reacción.

conclusión más razonable es que tanto el ion hidróxido como el bromuro de metilo reaccionan juntos en un paso elemental *bimolecular* y que este paso es determinante de la velocidad.

El mecanismo S_N2 se introdujo antes en la sección 4.12.

El mecanismo propuesto por Hughes e Ingold, llamado por ellos **sustitución nucleofílica bimolecular** (S_N2), se muestra como ecuación en el mecanismo 8.1, y como diagrama de energía potencial en la figura 8.1.

Es un proceso de un paso en el que tanto el halogenuro de alquilo como el nucleófilo están implicados en el estado de transición. La ruptura del enlace del carbono y el grupo saliente es asistida por la formación de un enlace entre el carbono y el nucleófilo. En efecto, el nucleófilo "empuja" al grupo saliente fuera de su punto de unión con el carbono. El carbono está enlazado en forma parcial tanto al nucleófilo entrante como al halogenuro saliente en el estado de transición. Se progresa hacia el estado de transición a medida que el nucleófilo comienza a compartir un par de sus electrones con el carbono y el ion halogenuro sale, llevando consigo el par de electrones en su enlace con el carbono.

PROBLEMA 8.3

¿La secuencia de dos pasos descrita en las siguientes ecuaciones es consistente con el comportamiento cinético de segundo orden observado para la hidrólisis del bromuro de metilo?

$$H_3C{-}\ddot{\underset{..}{Br}}{:} \xrightarrow{\text{lento}} CH_3^+ \; + \; {:}\ddot{\underset{..}{Br}}{:}^-$$

$$H{-}\ddot{\underset{..}{O}}{:}^- \; + \; CH_3^+ \xrightarrow{\text{rápido}} H{-}\ddot{\underset{..}{O}}{-}CH_3$$

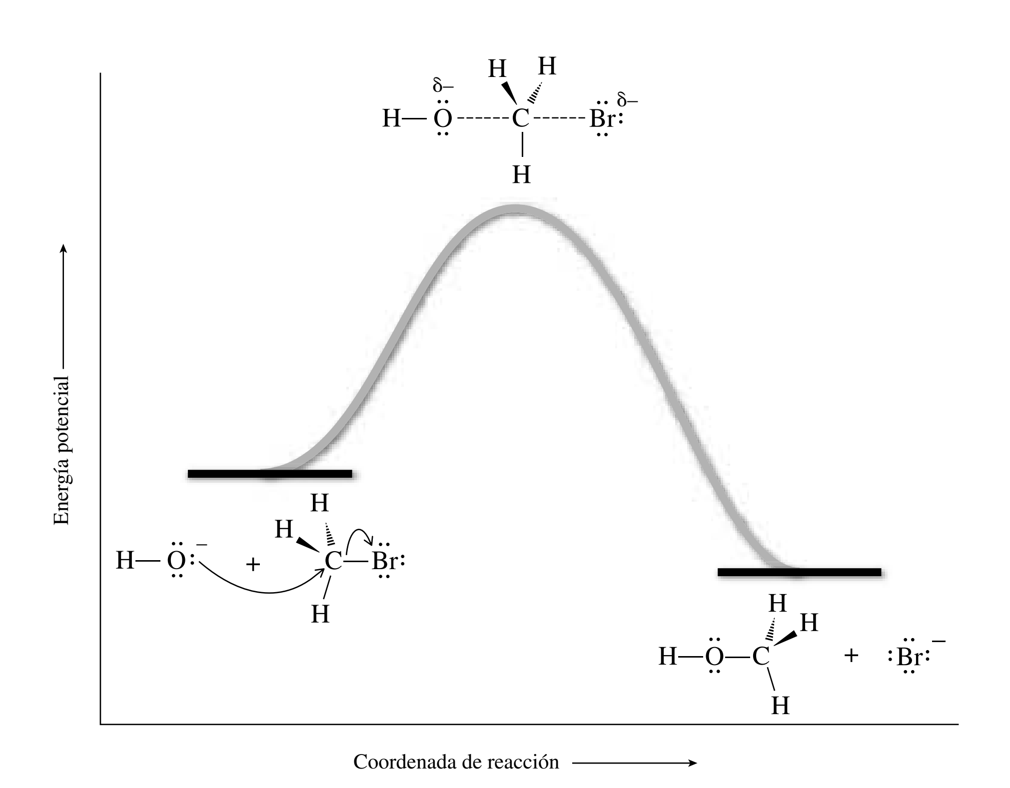
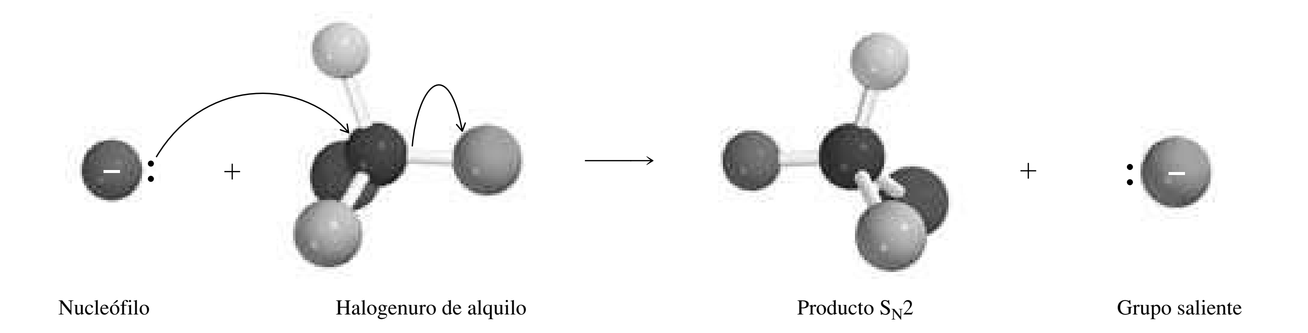


FIGURA 8.1 Diagrama de energía potencial para la reacción de bromuro de metilo con ion hidróxido por el mecanismo S_N2.

Estereoquímica. El diagrama para el estado de transición en el mecanismo 8.1 y la figura 8.1 para la reacción del bromuro de metilo con hidróxido anticipan una característica estereoquímica clave del mecanismo S_N2. *El nucleófilo ataca al carbono desde el lado opuesto del enlace al grupo saliente*. Otra forma de expresar el mismo punto, en especial cuando ocurre sustitución en un centro de quiralidad, es que *las reacciones S_N2 proceden con* ***inversión de la configuración*** *en el carbono que lleva al grupo saliente*. El arreglo tetraédrico de los enlaces en el reactivo se convierte en un arreglo tetraédrico invertido en el producto.



Este hecho estereoquímico proviene de estudios de sustituciones nucleofílicas de halogenuros de alquilo ópticamente activos. En uno de dichos experimentos, Hughes e Ingold determinaron que la reacción del 2-bromooctano ópticamente activo con ion hidróxido, formó 2-octanol, teniendo la configuración opuesta en el centro de quiralidad.

Aunque el halogenuro de alquilo y el alcohol presentados en este ejemplo tienen configuraciones opuestas cuando sus signos de rotación son opuestos, no puede suponerse que esto será cierto para todos los pares halogenuro de alquilo/alcohol.

$CH_3(CH_2)_5$, H, H_3C — C—Br $\xrightarrow[\text{etanol-agua}]{\text{NaOH}}$ HO—C — H, $(CH_2)_5CH_3$, CH_3

(S)-(+)-2-Bromooctano (R)-(−)-2-Octanol

La sustitución nucleofílica se llevó a cabo con inversión de la configuración, lo que es consistente con el siguiente estado de transición:

$$\begin{array}{c} CH_3(CH_2)_5 \quad H \\ \overset{\delta-}{H\ddot{O}} \text{------} C \text{------} \overset{\delta-}{\ddot{Br}:} \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

PROBLEMA 8.4

Se muestra la proyección de Fischer para el (+)-2-bromooctano. Escriba la proyección de Fischer del (−)-2-octanol formado a partir de él por sustitución nucleofílica, con inversión de la configuración.

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ H \text{—}\!\!\!+\!\!\!\text{—} Br \\ CH_2(CH_2)_4CH_3 \end{array}$$

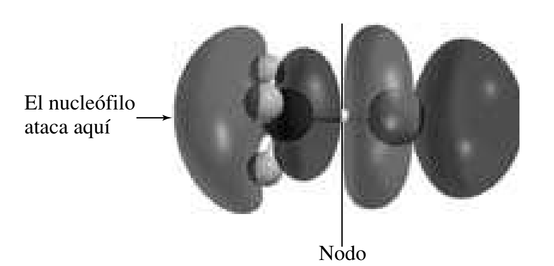
PROBLEMA 8.5

¿Esperaría que el 2-octanol formado por hidrólisis S_N2 del (−)-2-bromooctano fuera ópticamente activo? De ser así, ¿cuál será su configuración absoluta y su signo de rotación? ¿Qué sucede con el 2-octanol formado por hidrólisis del 2-bromooctano racémico?

El primer ejemplo de un efecto estereoelectrónico en este texto se refería a la eliminación anti en las reacciones E2 de los halogenuros de alquilo (sección 5.16).

Innumerables experimentos han confirmado que la sustitución por el mecanismo S_N2 es estereoespecífica y sugieren que existe un requerimiento *estereoelectrónico* para que el nucleófilo se aproxime al carbono desde el lado opuesto al enlace con el grupo saliente. Los resultados de los cálculos de orbitales moleculares ayudan a entender por qué.

Cuando un nucleófilo como el ion hidróxido reacciona con bromuro de metilo, los electrones fluyen desde el orbital molecular de mayor energía que está ocupado (HOMO) del HO^- hacia el orbital molecular de menor energía que está desococupado (LUMO) del CH_3Br. Al dirigir la atención al LUMO del CH_3Br, se encuentran tres regiones principales donde el HOMO del nucleófilo puede traslaparse con el LUMO. Una de estas regiones, la que se muestra a la derecha, puede ignorarse debido a que sólo se asocia con el Br, y el ataque nucleofílico desde esa dirección no produce un enlace C—O.



La región entre el carbono y el bromo contiene una superficie nodal; por consiguiente, no resulta ningún enlace neto de su traslape con el HOMO del HO^-. La posibilidad restante, *que también es la que coincide con la observación experimental*, es el traslape del HOMO del HO^- con el LUMO del CH_3Br en la región opuesta del enlace C—Br. Implica una región mayor del LUMO, evita un nodo y forma un enlace C—O con inversión de la configuración en el carbono.

Se cree que el mecanismo S_N2 describe la mayoría de las sustituciones en que los halogenuros de alquilo primarios y secundarios simples reaccionan con nucleófilos con carga negativa. Todos los ejemplos que introducen el tema de la sustitución nucleofílica en la tabla 8.1

proceden por el mecanismo S_N2 (o uno muy parecido al S_N2; recuerde que los mecanismos nunca pueden establecerse con certeza sino que sólo representan la mejor explicación presente de las observaciones experimentales).

PROBLEMA 8.6

Proponga la estructura del estado de transición S_N2 para la siguiente reacción tomada de la tabla 8.1. El Na^+ es un ion espectador y puede omitirse del estado de transición.

$$(CH_3)_2CHBr \quad + \quad NaI \xrightarrow{\text{acetona}} (CH_3)_2CHI \quad + \quad NaBr$$

En la sección 8.2 se estudió que la velocidad de la sustitución nucleofílica depende en gran medida del grupo saliente, que los yoduros de alquilo son los más reactivos, y que los fluoruros de alquilo son los menos reactivos. En la siguiente sección se estudiará que la estructura del grupo alquilo puede tener un efecto aún mayor.

8.4 EFECTOS ESTÉRICOS EN LAS REACCIONES S_N2

Hay diferencias muy grandes en las velocidades a las que las diversas clases de halogenuros de alquilo, de metilo, primarios, secundarios o terciarios, experimentan la sustitución nucleofílica. Como se muestra en la tabla 8.2 para la reacción:

$$\underset{\text{Bromuro de alquilo}}{RBr} \quad + \quad \underset{\text{Yoduro de litio}}{LiI} \xrightarrow{\text{acetona}} \underset{\text{Yoduro de alquilo}}{RI} \quad + \quad \underset{\text{Bromuro de litio}}{LiBr}$$

las velocidades de la sustitución nucleofílica de una serie de bromuros de alquilo difieren por un factor de más de 10^6 cuando se compara el miembro más reactivo del grupo (bromuro de metilo) y el miembro menos reactivo (bromuro de *ter*-butilo).

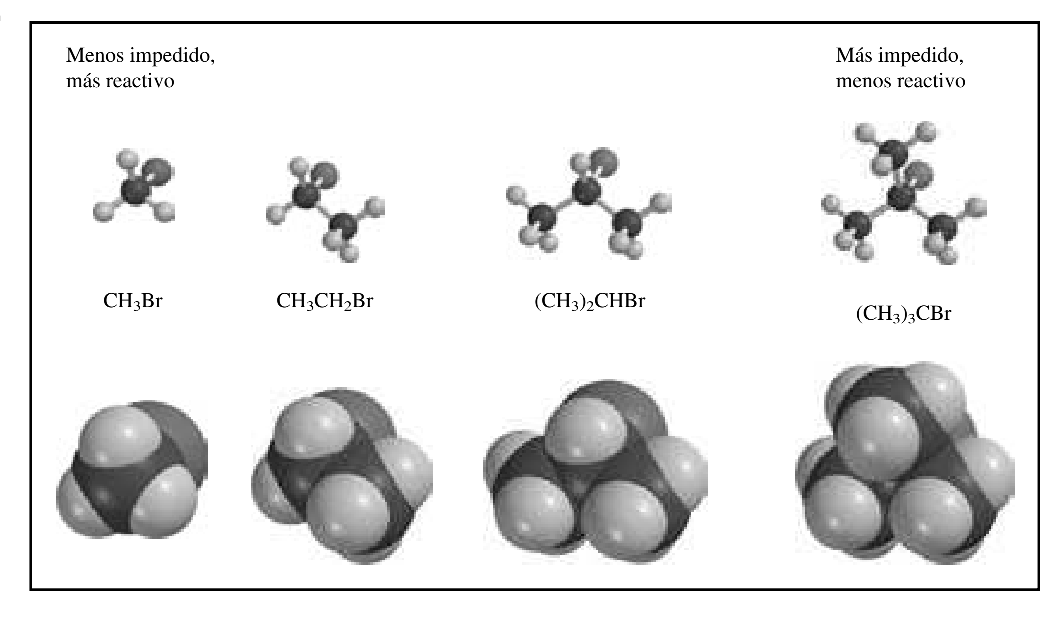
La gran diferencia de velocidad entre los bromuros de metilo, etilo, isopropilo y *ter*-butilo refleja el **impedimento estérico** que ofrece cada grupo alquilo al ataque nucleofílico. El nucleófilo debe aproximarse al halogenuro de alquilo desde el lado opuesto del enlace con el grupo saliente y, como se ilustra en la figura 8.2, esta aproximación está obstaculizada por sustituyentes alquilo en el carbono que está siendo atacado. Los tres hidrógenos del bromuro de metilo ofrecen poca resistencia a la aproximación del nucleófilo, y ocurre una reacción rápida. Reemplazar uno de los hidrógenos por un grupo metilo, de alguna manera, protege al carbono del ataque del nucleófilo y causa que el bromuro de etilo sea menos reactivo que el bromuro de metilo. Reemplazar los tres hidrógenos por grupos metilo bloquea casi por completo la aproximación al carbono terciario del $(CH_3)_3CBr$ y evitan la sustitución nucleofílica bimolecular.

TABLA 8.2 Reactividad de algunos bromuros de alquilo hacia la sustitución por el mecanismo S_N2*

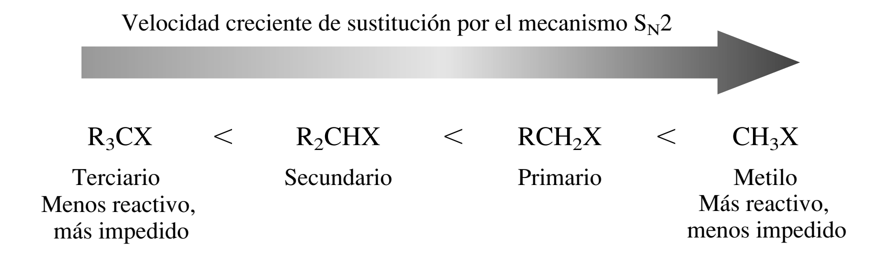
Bromuro de alquilo	Estructura	Clase	Velocidad relativa†
Bromuro de metilo	CH_3Br	No sustituido	221 000
Bromuro de etilo	CH_3CH_2Br	Primario	1 350
Bromuro de isopropilo	$(CH_3)_2CHBr$	Secundario	1
Bromuro de *ter*-butilo	$(CH_3)_3CBr$	Terciario	Demasiado pequeña para medirse

*Sustitución del bromuro por yoduro de litio en acetona.
†Relación de la constante de velocidad de segundo orden *k* para el bromuro de alquilo indicado con la *k* para el bromuro de isopropilo a 25°C.

FIGURA 8.2 Modelos de esferas y barras (*arriba*) y espaciales (*abajo*) de los bromuros de alquilo, que muestran cómo los sustituyentes protegen del ataque de un nucleófilo al átomo de carbono que lleva el grupo saliente. El nucleófilo debe atacar desde el lado opuesto al enlace con el grupo saliente.



En general, las reacciones S_N2 de los halogenuros de alquilo muestran la siguiente dependencia de la velocidad con la estructura:



PROBLEMA 8.7

Identifique el compuesto en cada uno de los siguientes pares que reacciona con yoduro de sodio en acetona a la velocidad más rápida:

a) 1-Clorohexano o cloruro de ciclohexilo

b) 1-Bromopentano o 3-bromopentano

c) 2-Cloropentano o 2-fluoropentano

d) 2-Bromo-2-metilhexano o 2-bromo-5-metilhexano

e) 2-Bromopropano o 1-bromodecano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Se comparan las estructuras de los dos cloruros. El 1-clorohexano es un cloruro de alquilo primario; el cloruro de ciclohexilo es secundario. Los halogenuros de alquilo primarios están menos impedidos en el sitio de la sustitución que los secundarios, y reaccionan más rápido en la sustitución por el mecanismo S_N2. El 1-clorohexano es más reactivo.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ — 1-Clorohexano (primario, más reactivo)

[ciclohexano con H y Cl] — Cloruro de ciclohexilo (secundario, menos reactivo)

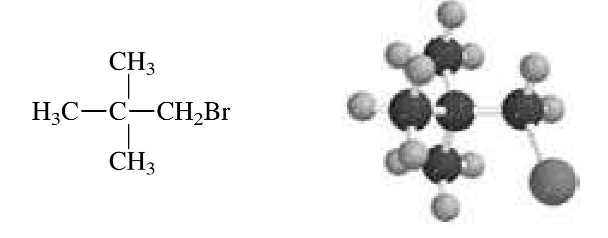
Los grupos alquilo en el átomo de carbono *adyacente* al punto de ataque nucleofílico también disminuyen la velocidad de la reacción S_N2. Compare las velocidades de sustitución nu-

TABLA 8.3 Efecto de la ramificación de la cadena sobre la reactividad de los bromuros de alquilo primarios hacia la sustitución bajo condiciones S_N2*

Bromuro de alquilo	Estructura	Velocidad relativa†
Bromuro de etilo	CH_3CH_2Br	1.0
Bromuro de propilo	$CH_3CH_2CH_2Br$	0.8
Bromuro de isobutilo	$(CH_3)_2CHCH_2Br$	0.036
Bromuro de neopentilo	$(CH_3)_3CCH_2Br$	0.00002

*Sustitución de bromuro por yoduro de litio en acetona.
†Relación de la constante de velocidad de segundo orden *k* para el bromuro de alquilo indicado con la *k* para el bromuro de etilo a 25°C.

cleofílica en la serie de bromuros de alquilo primarios que se muestra en la tabla 8.3. Tomando el bromuro de etilo como el estándar y reemplazando de manera sucesiva sus hidrógenos en C-2 por grupos metilo, se observa que cada grupo metilo adicional disminuye la velocidad de desplazamiento del bromuro por yoduro. El efecto es ligeramente más pequeño para los grupos alquilo que están unidos en forma directa al carbono que lleva el grupo saliente, no obstante, aún es considerable. Cuando C-2 es sustituido por completo por grupos metilo, como en el bromuro de neopentilo [$(CH_3)_3CCH_2Br$], se observa el caso inusual de un halogenuro de alquilo primario que es prácticamente inerte a la sustitución por el mecanismo S_N2 debido al impedimento estérico.



Bromuro de neopentilo
(1-Bromo-2,2-dimetilpropano)

8.5 NUCLEÓFILOS Y CARÁCTER NUCLEOFÍLICO

La base de Lewis que actúa como el nucleófilo con frecuencia es un anión, pero no es necesario que lo sea siempre. Las bases de Lewis neutras como las aminas (R_3N:), fosfinas (R_3P:) y sulfuros ($R_2\ddot{S}$:) pueden actuar también como nucleófilos.

$$(H_3C)_2\ddot{S}: \; + \; CH_3-\ddot{I}: \longrightarrow (H_3C)_2\overset{+}{\ddot{S}}-CH_3 \quad :\ddot{I}:^-$$

Sulfuro de dimetilo — Yoduro de metilo — Yoduro de trimetilsulfonio

Otros ejemplos comunes de sustitución que implican nucleófilos neutros incluyen reacciones de **solvólisis**, sustituciones en las que el nucleófilo es el disolvente en que se lleva a cabo la reacción. La solvólisis en agua (*hidrólisis*) convierte un halogenuro de alquilo en un alcohol.

$$RX + 2H_2O \longrightarrow ROH + H_3O^+ + X^-$$

Halogenuro de alquilo — Agua — Alcohol — Ion hidronio — Ion halogenuro

La reacción ocurre en dos etapas. Sólo la primera etapa implica una sustitución nucleofílica. Es el paso determinante de la velocidad.

$$H_2\ddot{O}: + R-\ddot{X}: \xrightarrow{\text{lento}} H_2\overset{+}{O}-R + :\ddot{X}:^-$$

Agua — Halogenuro de alquilo — Ion alquiloxonio — Ion halogenuro

La segunda etapa es una reacción ácido-base de Brønsted y es rápida.

$$H_2\ddot{O}: + H_2\overset{+}{O}-R \underset{}{\overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons}} H_2\overset{+}{O}-H + H\ddot{O}-R$$

Agua — Ion alquiloxonio — Ion hidronio — Alcohol

Reacciones análogas tienen lugar en otros disolventes que, como el agua, contienen un grupo —OH. La solvólisis en metanol (*metanólisis*) forma un éter metílico.

$$RX + 2CH_3OH \longrightarrow ROCH_3 + CH_3\overset{+}{O}H_2 + X^-$$

Halogenuro de alquilo — Metanol — Éter alquil metílico — Ion metiloxonio — Ion halogenuro

PROBLEMA 8.8

Adapte el mecanismo precedente para la hidrólisis de RX de modo que describa la metanólisis del bromuro de etilo.

Debido a que el ataque por el nucleófilo es el paso determinante de la velocidad del mecanismo S_N2, la velocidad de sustitución puede variar, y lo hace, de un nucleófilo a otro. Del mismo modo en que algunos halogenuros de alquilo son más reactivos que otros, algunos nucleófilos son más reactivos que otros. La fuerza nucleofílica, o **carácter nucleofílico**, es una medida de lo rápido que desplaza una base de Lewis a un grupo saliente de un sustrato adecuado. Al medir la velocidad a la que varias bases de Lewis reaccionan con yoduro de metilo en metanol, se ha compilado una lista de su carácter nucleofílico relativo al metanol como el nucleófilo estándar. Dicha lista se presenta en la tabla 8.4.

Mientras el átomo nucleofílico sea el mismo, el nucleófilo más básico es el más reactivo. Un ion alcóxido (RO^-) es más básico y más nucleofílico que un ion carboxilato (RCO_2^-).

TABLA 8.4 Carácter nucleofílico de algunos nucleófilos comunes

Clase de reactividad	Nucleófilo	Reactividad relativa*
Nucleófilos muy buenos	I^-, HS^-, RS^-	$>10^5$
Nucleófilos buenos	Br^-, HO^-, RO^-, CN^-, N_3^-	10^4
Nucleófilos regulares	NH_3, Cl^-, F^-, RCO_2^-	10^3
Nucleófilos débiles	H_2O, ROH	1
Nucleófilos muy débiles	RCO_2H	10^{-2}

*La reactividad relativa es *k*(nucleófilo)/*k*(metanol) para las reacciones S_N2 típicas, y es aproximada. Los datos pertenecen al metanol como el disolvente.

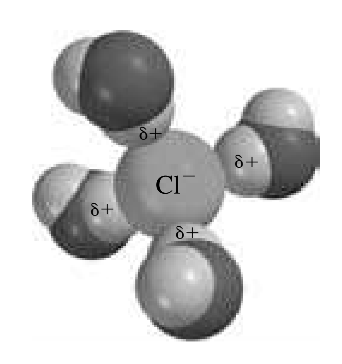


FIGURA 8.3 Solvatación de un ion cloruro por agua.

R—Ö:⁻	es más nucleofílico que	RC(=O)—Ö:⁻
Base más fuerte El ácido conjugado es ROH: $pK_a = 16$		Base más débil El ácido conjugado es RCO_2H: $pK_a = 5$

La conexión entre basicidad y carácter nucleofílico se cumple cuando se comparan átomos en la *misma fila* de la tabla periódica. Por tanto, el HO^- es más básico y más nucleofílico que el F^-, y el H_3N es más básico y más nucleofílico que el H_2O. *No se sostiene cuando se procede hacia abajo en una columna en la tabla periódica*. Por ejemplo, el I^- es el menos básico de los iones halogenuro, pero es el más nucleofílico. El F^- es el ion halogenuro más básico, pero el menos nucleofílico.

Al parecer, el factor que más determina la relación inversa entre basicidad y carácter nucleofílico entre los iones halogenuro es el grado en que son *solvatados* por fuerzas ion-dipolo del tipo ilustrado en la figura 8.3. Los aniones más pequeños, debido a su alta proporción de carga a tamaño, son solvatados con más fuerza que los grandes. A fin de actuar como un nucleófilo, el halogenuro debe deshacerse de algunas de las moléculas del disolvente que lo rodean. Entre los aniones halogenuro, las fuerzas ion-dipolo son más fuertes para el F^- y más débiles para el I^-. Por tanto, el carácter nucleofílico del F^- se disminuye más que el del Cl^-, el del Cl^- más que el del Br^-, y el del Br^- más que el del I^-. Del mismo modo, el HO^- es más pequeño, está más solvatado y es menos nucleófilo que el HS^-. La importancia de la solvatación en la disminución del carácter nucleofílico de aniones pequeños más que de los grandes puede confirmarse en el hecho de que, cuando se mide en la fase gaseosa donde no existen fuerzas de solvatación, el orden del carácter nucleofílico del halogenuro se invierte y sigue la basicidad: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$.

Las bases de Lewis neutras como el agua, alcoholes y ácidos carboxílicos son nucleófilos mucho más débiles que sus bases conjugadas. Cuando se comparan especies que tienen el mismo átomo nucleofílico, un nucleófilo con carga negativa es más reactivo que uno neutro.

R—Ö:⁻	es más nucleofílico que	R—Ö—H
Ion alcóxido		Alcohol
RC(=O)—Ö:⁻	es más nucleofílico que	R—C(=O)—Ö—H
Ion carboxilato		Ácido carboxílico

8.6 EL MECANISMO S_N1 DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Luego de aprender que los halogenuros de alquilo terciarios son prácticamente inertes a la sustitución por el mecanismo S_N2 debido al impedimento estérico, podría preguntarse si experimentan sustitución nucleofílica. En esta sección se verá que lo hacen, pero por un mecanismo diferente al S_N2.

Hughes e Ingold observaron que la hidrólisis del bromuro de *ter*-butilo, la cual ocurre con facilidad, se caracteriza por una ley de velocidad de *primer orden*:

$$(CH_3)_3CBr + 2H_2O \longrightarrow (CH_3)_3COH + H_3O^+ + Br^-$$

Bromuro de *ter*-butilo · Agua · Alcohol *ter*-butílico · Ion hidronio · Ion bromuro

$$\text{Velocidad} = k[(CH_3)_3CBr]$$

Encontraron que la velocidad de la hidrólisis depende sólo de la concentración del bromuro de *ter*-butilo. Agregar el ion hidróxido nucleófilo más fuerte, por otra parte, no causa cambio en la velocidad de la sustitución, ni esta velocidad depende de la concentración de hidróxido. Del mismo modo en que la cinética de segundo orden fue interpretada como indicadora de un paso bimolecular determinante de velocidad, la cinética de primer orden fue interpretada como evidencia para un paso *unimolecular* determinante de velocidad, un paso que implica sólo al halogenuro de alquilo.



Sustituciones nucleofílicas de halogenuros de alquilo, catalizadas por enzimas

La sustitución nucleofílica es uno de los mecanismos, de una gran variedad, por los cuales los sistemas vivos se desintoxican de compuestos orgánicos halogenados introducidos en su ambiente. Las enzimas que catalizan estas reacciones se conocen como *haloalcano deshalogenasas*. La hidrólisis del 1,2-dicloroetano a 2-cloroetanol, por ejemplo, es una sustitución nucleofílica biológica catalizada por una deshalogenasa.

$$ClCH_2CH_2Cl + 2H_2O \xrightarrow{\text{enzima deshalogenasa}} ClCH_2CH_2OH + H_3O^+ + Cl^-$$

1,2-Dicloroetano; Agua; 2-Cloroetanol; Ion hidronio; Ion cloruro

Se cree que la haloalcano deshalogenasa actúa usando uno de sus carboxilatos laterales para desplazar el cloruro por un mecanismo S_N2. (Recuerde la reacción de los iones carboxilato con los halogenuros de alquilo de la tabla 8.1.)

$$\text{Enzima}-C(=O)-\ddot{O}:^- + CH_2(CH_2Cl)-\ddot{Cl}: \xrightarrow{S_N2} \text{Enzima}-C(=O)-\ddot{O}-CH_2(CH_2Cl) + :\ddot{Cl}:^-$$

El producto de esta sustitución nucleofílica reacciona luego con agua, restaurando la enzima a su estado original y formando los productos observados de la reacción.

$$\text{Enzima}-C(=O)-\ddot{O}-CH_2(CH_2Cl) + 2H_2O \xrightarrow{\text{varios pasos}} \text{Enzima}-C(=O)-\ddot{O}:^- + HOCH_2(CH_2Cl) + H_3O^+$$

Esta etapa de la reacción procede por un mecanismo que se estudiará en el capítulo 20. Ambas etapas son más rápidas que la reacción de 1,2-dicloroetano con agua en ausencia de la enzima.

La hidrólisis del ácido 2-cloropropanoico racémico, catalizada por enzimas, es un paso clave en la preparación del ácido (*S*)-2-cloropropanoico a gran escala, que se usa en la preparación de sustancias químicas de interés agrícola.

$$HOC(=O)CH(Cl)CH_3 \xrightarrow[\text{deshalogenasa}]{H_2O} HOC(=O)CH(Cl)CH_3 + HOC(=O)CH(OH)CH_3$$

Ácido 2-cloropropanoico racémico → Ácido (*S*)-2-cloropropanoico + Ácido (*S*)-láctico

En esta resolución enzimática (sección 7.14), la enzima deshalogenasa cataliza la hidrólisis del enantiómero *R* del ácido 2-cloropropanoico a ácido (*S*)-láctico. El ácido (*S*)-2-cloropropanoico deseado no es afectado y se recupera en un estado enantioméricamente casi puro.

Algunas de las reacciones biológicas S_N2 más comunes implican el ataque a los grupos metilo, en especial a un grupo metilo de la *S-adenosilmetionina*. Se darán ejemplos de estos grupos en el capítulo 16.

El mecanismo S_N1 fue introducido antes, en la sección 4.9.

El proceso propuesto se presenta en el mecanismo 8.2 y se llama S_N1, que significa **sustitución nucleofílica unimolecular**. El primer paso, una disociación unimolecular del halogenuro de alquilo para formar un carbocatión como el intermediario clave, es determinante de la velocidad. En la figura 8.4 se muestra un diagrama de energía para el proceso.

PROBLEMA 8.9

Sugiera una estructura para el producto de sustitución nucleofílica obtenido en la solvólisis del bromuro de *ter*-butilo en metanol, y proponga un mecanismo razonable para su formación.

MECANISMO 8.2 El mecanismo S_N1 de la sustitución nucleofílica ilustrado por la hidrólisis del bromuro de *ter*-butilo

La reacción total:

$$(CH_3)_3CBr + 2H_2O \longrightarrow (CH_3)_3COH + H_3O^+ + Br^-$$

Bromuro de *ter*-butilo; Agua; Alcohol *ter*-butílico; Ion hidronio; Ion bromuro

Paso 1: El halogenuro de alquilo se disocia en un carbocatión y un ion halogenuro.

$$(CH_3)_3C\text{—}\ddot{Br}: \xrightarrow{\text{lento}} (CH_3)_3C^+ + :\ddot{Br}:^-$$

Bromuro de *ter*-butilo; Catión *ter*-butilo; Ion bromuro

Paso 2: El carbocatión formado en el paso 1 reacciona rápido con una molécula de agua. El agua es un nucleófilo. Este paso completa la etapa de sustitución nucleofílica del mecanismo y produce un ion alquiloxonio.

$$(CH_3)_3C^+ + H_2\ddot{O}: \xrightarrow{\text{rápido}} (CH_3)_3C\text{—}\overset{+}{O}H_2$$

Catión *ter*-butilo; Agua; Ion *ter*-butiloxonio

Paso 3: Este paso es una reacción ácido-base rápida que sigue a la sustitución nucleofílica. El agua actúa como una base para eliminar un protón del ion alquiloxonio para formar el producto observado de la reacción, alcohol *ter*-butílico.

$$(CH_3)_3C\text{—}\overset{+}{O}H_2 + H_2\ddot{O}: \xrightarrow{\text{rápido}} (CH_3)_3C\text{—}\ddot{O}H + H\text{—}\overset{+}{O}H_2$$

Ion *ter*-butiloxonio; Agua; Alcohol *ter*-butílico; Ion hidronio

FIGURA 8.4 Diagrama de energía que ilustra el mecanismo S_N1 para la hidrólisis del bromuro de *ter*-butilo.

El mecanismo S_N1 es un mecanismo de *ionización*. El nucleófilo no participa hasta después que ha tenido lugar el paso determinante de la velocidad. Por tanto, se espera que los efectos del nucleófilo y de la estructura del halogenuro de alquilo sean diferentes de los observados para las reacciones que proceden por la ruta S_N2. La forma en que la estructura del halogenuro de alquilo afecta a la velocidad de las reacciones S_N1 es el tema de la siguiente sección.

8.7 ESTABILIDAD DEL CARBOCATIÓN Y LA VELOCIDAD DE REACCIÓN S_N1

Con el fin de comparar las velocidades de la sustitución S_N1 en un grupo de halogenuros de alquilo, se eligen condiciones experimentales en las que la sustitución competidora por el mecanismo S_N2 es muy lenta. Uno de dichos conjuntos de condiciones es la solvólisis en ácido fórmico acuoso (HCO_2H):

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Agua}}{2H_2O} \xrightarrow{\text{ácido fórmico}} \underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Ion hidronio}}{H_3O^+} + \underset{\text{Ion halogenuro}}{X^-}$$

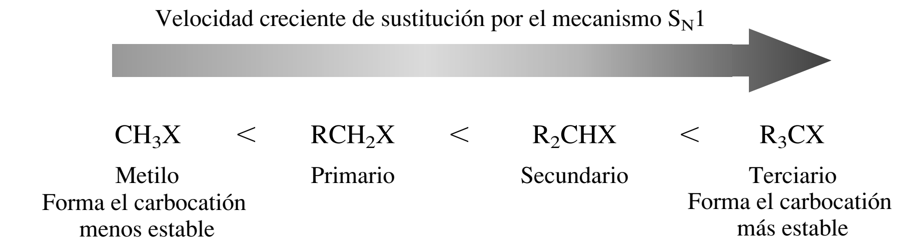
Ni el ácido fórmico ni el agua son muy nucleofílicos y, por tanto, se suprime la sustitución S_N2. Las velocidades relativas de hidrólisis de un grupo de bromuros de alquilo bajo estas condiciones se presentan en la tabla 8.5.

La reactividad relativa de los halogenuros de alquilo en reacciones S_N1 es exactamente la opuesta de S_N2:

Reactividad S_N1: metilo < primario < secundario < terciario

Reactividad S_N2: terciario < secundario < primario < metilo

Es obvio que el impedimento estérico que influye en la velocidad de reacción S_N2 no es importante en las reacciones S_N1. El orden de reactividad del halogenuro de alquilo en las reacciones S_N1 es el mismo que el orden de estabilidad del carbocatión: cuanto más estable es el carbocatión, más reactivo es el halogenuro de alquilo.



Ya se vio antes esta situación en la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno (sección 4.11), en la deshidratación de alcoholes catalizada por ácidos (sección 5.12) y en la conversión de halogenuros de alquilo en alquenos por el mecanismo E1 (sección 5.18). Como en estas otras reacciones, un efecto electrónico, de manera específica la estabilización del carbocatión intermediario por sustituyentes alquilo es el factor decisivo. Cuanto más estable es el carbocatión, más rápido se forma.

TABLA 8.5 Reactividad de algunos bromuros de alquilo hacia la sustitución por el mecanismo S_N1*

Bromuro de alquilo	Estructura	Clase	Velocidad relativa†
Bromuro de metilo	CH_3Br	No sustituido	<1
Bromuro de etilo	CH_3CH_2Br	Primario	<1
Bromuro de isopropilo	$(CH_3)_2CHBr$	Secundario	43
Bromuro de *ter*-butilo	$(CH_3)_3CBr$	Terciario	100 000 000

*Solvólisis en ácido fórmico acuoso.
†Relación de la constante de velocidad *k* para el bromuro de alquilo indicado con la *k* para el bromuro de metilo a 25°C.

PROBLEMA 8.10

Identifique el compuesto en cada uno de los siguientes pares que reaccione a la velocidad más rápida en una reacción S_N1:

a) Bromuro de isopropilo o bromuro de isobutilo

b) Yoduro de ciclopentilo o yoduro de 1-metilciclopentilo

c) Bromuro de ciclopentilo o 1-bromo-2,2-dimetilpropano

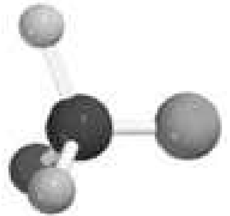
d) Cloruro de *ter*-butilo o yoduro de *ter*-butilo

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El bromuro de isopropilo, $(CH_3)_2CHBr$, es un halogenuro de alquilo secundario, mientras que el bromuro de isobutilo, $(CH_3)_2CHCH_2Br$, es primario. Debido a que el paso determinante de la velocidad en una reacción S_N1 es la formación del carbocatión y los carbocationes secundarios son más estables que los primarios, el bromuro de isopropilo es más reactivo que el bromuro de isobutilo en la sustitución nucleofílica por el mecanismo S_N1.

Los carbocationes metilo y los primarios tienen energías tan elevadas que su intermediación en las sustituciones nucleofílicas es improbable. Cuando el bromuro de etilo experimenta hidrólisis en ácido fórmico acuoso, es probable que tenga lugar la sustitución por un proceso S_N2 en el que el agua es el nucleófilo. En general, los halogenuros de alquilo de metilo y los primarios nunca reaccionan por el mecanismo S_N1; los halogenuros de alquilo terciarios nunca reaccionan por S_N2.

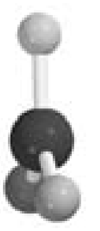
8.8 ESTEREOQUÍMICA DE LAS REACCIONES S_N1

Aunque las reacciones S_N2 son estereoespecíficas y proceden con inversión de la configuración en el carbono, la situación no está tan bien definida para el mecanismo S_N1. Cuando el grupo saliente se aparta de un centro de quiralidad en un halogenuro ópticamente activo, el carbono con carga positiva que resulta tiene hibridación sp^2 y no puede ser un centro de quiralidad. Los tres enlaces a ese carbono definen un plano de simetría.





El halogenuro de alquilo es quiral



El carbocatión es aquiral

Con base en la expectativa razonable de que un nucleófilo puede atacar a un carbocatión de igual manera por cualquier cara del mismo, la sustitución por el mecanismo S_N1 debería formar una mezcla de enantiómeros 1:1, sin tener en cuenta si el halogenuro de alquilo inicial es *R*, *S* o racémico. Las reacciones S_N1 deberían formar productos racémicos a partir de materiales iniciales ópticamente activos.

Pero rara vez lo hacen. Por ejemplo, aunque la hidrólisis del 2-bromooctano ópticamente activo sigue una ley de velocidad de primer orden, el 2-octanol resultante está sólo 34% racemizado. La inversión de la configuración es la ruta principal.

H_3C, H, $CH_3(CH_2)_5$ — C—Br $\xrightarrow[\text{etanol}]{H_2O}$ HO—C (H, CH_3, $(CH_2)_5CH_3$) + H_3C, H, $CH_3(CH_2)_5$ — C—OH

(*R*)-(−)-2-Bromooctano (*S*)-(+)-2-Octanol (*R*)-(−)-2-Octanol

66% de inversión neta que corresponde a 83% *S*, 17% *R*

La pérdida parcial, no completa, de la actividad óptica en las reacciones S_N1 se explica en la figura 8.5. La característica clave de este mecanismo es que cuando se forma el carbocatión,

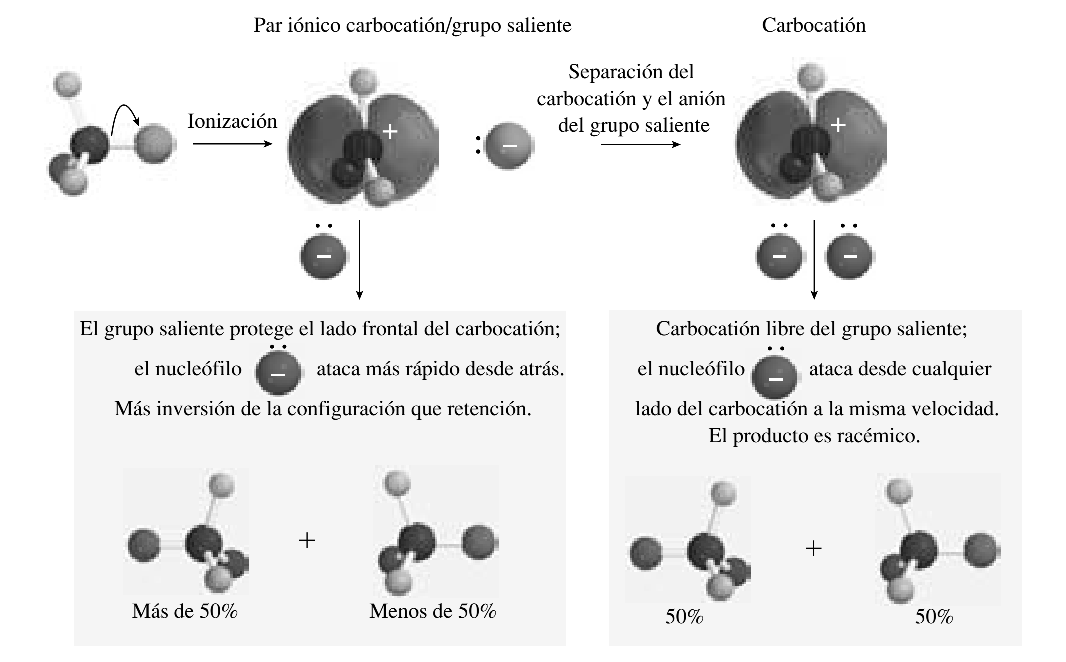


FIGURA 8.5 Estereoquímica S_N1. El carbocatión formado por ionización de un halogenuro de alquilo es protegido en su lado "frontal" por el grupo saliente. El nucleófilo ataca a este par iónico carbocatión-halogenuro más rápido desde el lado "posterior" menos protegido, y el producto se forma con inversión neta de la configuración. En un proceso que compite con el ataque nucleofílico en el par iónico, el grupo saliente se difunde lejos del carbocatión. El nucleófilo ataca al carbocatión a la misma velocidad desde cualquier lado para formar cantidades iguales de enantiómeros.

no está libre por completo del grupo saliente. Aunque la ionización es completa, el grupo saliente no se ha difundido aún muy lejos del carbono al que estaba unido y bloquea en forma parcial la aproximación del nucleófilo desde esa dirección. El ataque nucleofílico en esta especie, llamada un *par iónico*, ocurre más rápido desde el lado opuesto del grupo saliente. Dependiendo de qué tan cercana sea la asociación entre los dos iones, el producto se forma con inversión de la configuración predominante o completa. Sin embargo, una vez que el grupo saliente se ha difundido, ambas caras del carbocatión son igualmente accesibles a los nucleófilos y resultan cantidades iguales de productos enantioméricos.

La estereoquímica de la sustitución S_N1 depende de las velocidades relativas de los procesos competidores: ataque del nucleófilo al par iónico frente a la separación de los iones. En consecuencia, la estereoquímica observada varía en forma considerable de acuerdo con el halogenuro de alquilo, el nucleófilo y las condiciones experimentales. Algunas, como la que se acaba de describir (hidrólisis del 2-bromooctano), dan inversión de la configuración en forma predominante pero incompleta. Otras forman productos que son racémicos casi por completo.

PROBLEMA 8.11

¿Cuáles dos productos estereoisoméricos de sustitución esperaría aislar de la hidrólisis del bromuro de *cis*-1,4-dimetilciclohexilo? ¿Cuáles de la hidrólisis del bromuro de *trans*-1,4-dimetilciclohexilo?

8.9 REARREGLOS DE LOS CARBOCATIONES EN LAS REACCIONES S_N1

Evidencia adicional para la formación de carbocationes intermediarios en ciertas sustituciones nucleofílicas proviene de la observación de rearreglos de la clase asociada, por lo normal, con tales especies. Por ejemplo, la hidrólisis del bromuro de alquilo secundario 2-bromo-3-metilbutano produce el alcohol terciario rearreglado 2-metil-2-butanol como el único producto de sustitución.

$$\underset{\text{2-Bromo-3-metilbutano}}{CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}H\underset{\underset{\displaystyle Br}{|}}{C}HCH_3} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{2-Metil-2-butanol (93\%)}}{CH_3\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{C}}}CH_2CH_3}$$

MECANISMO 8.3 Rearreglo de los carbocationes en la hidrólisis S_N1 del 2-bromo-3-metilbutano

Reacción total:

$$CH_3CH(Br)CH(CH_3)CH_3 + H_2O \longrightarrow CH_3C(CH_3)(OH)CH_2CH_3 + H_3O^+ + Br^-$$

2-Bromo-3-metilbutano — Agua — 2-Metil-2-butanol — Ion hidronio — Ion bromuro

Paso 1: El halogenuro de alquilo se ioniza para formar un carbocatión y un ion bromuro. Éste es el paso determinante de la velocidad.

$$CH_3CH(CH_3)CH(Br)CH_3 \xrightarrow{\text{lento}} CH_3CH(CH_3)\overset{+}{C}HCH_3 + :\ddot{Br}:^-$$

2-Bromo-3-metilbutano — Catión 1,2-dimetilpropilo — Ion bromuro

Paso 2: El carbocatión formado en el paso 1 es secundario; se rearregla por un desplazamiento de hidruro para formar un carbocatión terciario más estable.

$$CH_3C(CH_3)(H)—\overset{+}{C}HCH_3 \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3\overset{+}{C}(CH_3)—CH(H)CH_3$$

Catión 1,2-dimetilpropilo — Catión 1,1-dimetilpropilo

Paso 3: El carbocatión terciario es atacado por el agua que se comporta como un nucleófilo.

$$CH_3\overset{+}{C}(CH_3)—CH_2CH_3 + H_2\ddot{O}: \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3C(CH_3)(\overset{+}{O}H_2)—CH_2CH_3$$

Catión 1,1-dimetilpropilo — Agua — Ion 1,1-dimetilpropiloxonio

Paso 4: La transferencia de un protón del ion alquiloxonio al agua completa el proceso.

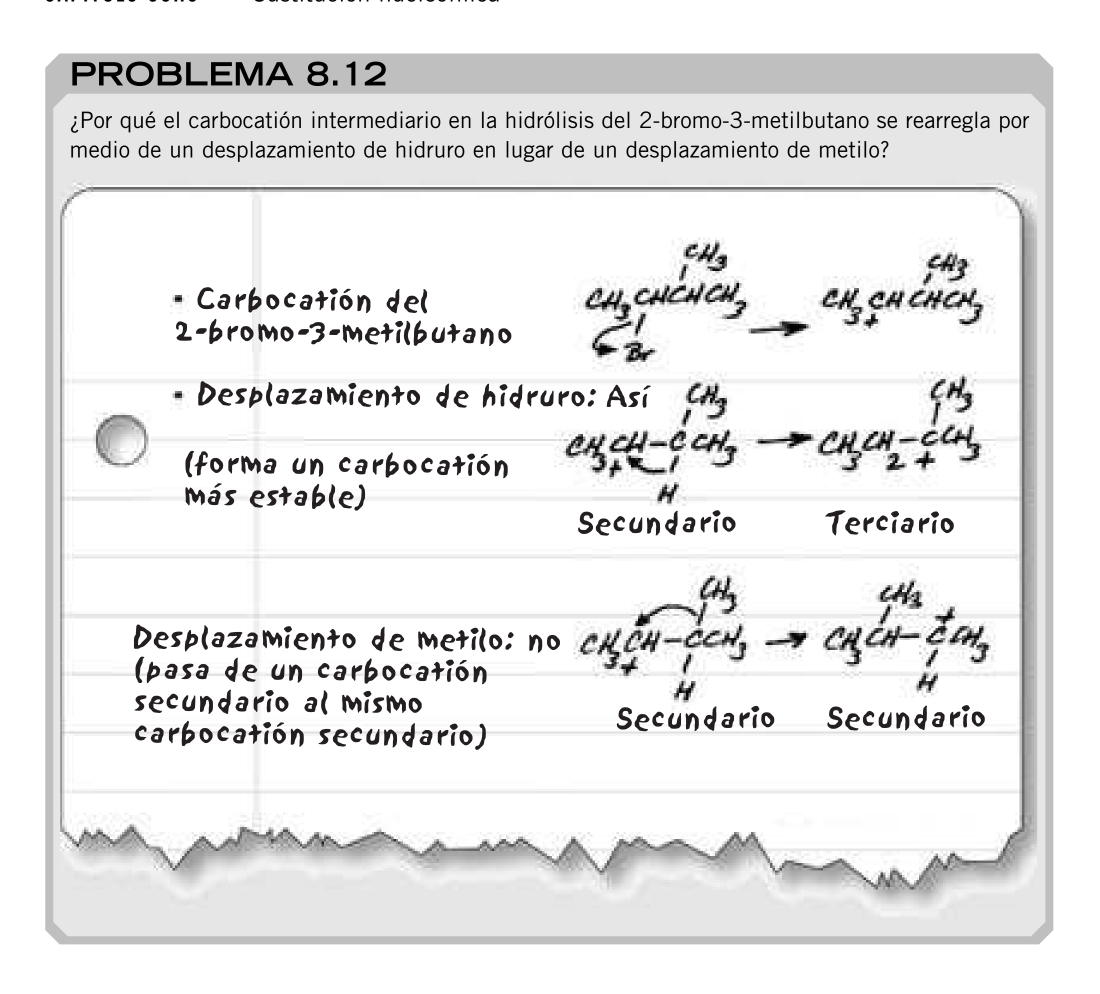
$$CH_3C(CH_3)(\overset{+}{O}H_2)—CH_2CH_3 + H_2\ddot{O}: \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3C(CH_3)(\ddot{O}H)—CH_2CH_3 + H—\overset{+}{O}H_2$$

Ion 1,1-dimetilpropiloxonio — Agua — 2-Metil-2-butanol — Ion hidronio

En el mecanismo 8.3 para esta reacción se supone que la ionización del halogenuro de alquilo es determinante de la velocidad (paso 1), seguida por un desplazamiento de hidruro que convierte un carbocatión secundario en uno terciario más estable (paso 2). Entonces, el carbocatión terciario reacciona con agua para formar el producto observado (pasos 3 y 4).

PROBLEMA 8.12

¿Por qué el carbocatión intermediario en la hidrólisis del 2-bromo-3-metilbutano se rearregla por medio de un desplazamiento de hidruro en lugar de un desplazamiento de metilo?



Los rearreglos, cuando ocurren, son tomados como evidencia para los carbocationes intermediarios y apuntan al mecanismo S_N1 como la ruta de reacción. Los rearreglos nunca se observan en reacciones S_N2.

8.10 EFECTO DEL DISOLVENTE EN LA VELOCIDAD DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

El efecto principal del disolvente es en la *velocidad* de la sustitución nucleofílica, no en cuáles son los productos. Por tanto, es necesario considerar dos preguntas relacionadas:

1. ¿Qué propiedades del *disolvente* influyen más en la velocidad?
2. ¿Cómo responde el paso determinante de la velocidad del *mecanismo* a esta propiedad del disolvente?

Debido a que los mecanismos S_N1 y S_N2 son tan diferentes entre sí, se examinará cada uno por separado.

Efectos del disolvente en la velocidad de sustitución por el mecanismo S_N1. En la tabla 8.6 se listan las velocidades relativas de la solvólisis del cloruro de *ter*-butilo en varios medios a fin de aumentar la **constante dieléctrica** (ϵ). La constante dieléctrica es una medida de la capacidad de un material, en este caso el disolvente, para moderar la fuerza de atracción entre partículas con cargas opuestas comparada con la de un estándar. El estándar dieléctrico es un vacío, al cual se le asigna el valor ϵ de exactamente 1. Cuanto mayor es la constante dieléctrica ϵ, el medio tiene más capacidad de mantener separadas las especies con cargas positivas y

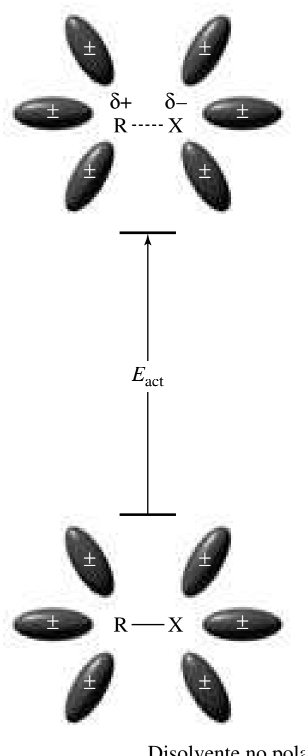
TABLA 8.6 Velocidad relativa de la solvólisis S_N1 del cloruro de *ter*-butilo como una función de la polaridad del disolvente*

Disolvente	Constante dieléctrica ϵ	Velocidad relativa
Ácido acético	6	1
Metanol	33	4
Ácido fórmico	58	5 000
Agua	78	150 000

*Relación de la constante de velocidad de primer orden para la solvólisis en el disolvente indicado con la de la solvólisis en ácido acético a 25°C.

negativas. Los disolventes con constantes dieléctricas altas se clasifican como *disolventes polares*. Como se ilustra en la tabla 8.6, la velocidad de solvólisis del cloruro de *ter*-butilo (que es igual a su velocidad de ionización) aumenta en forma considerable conforme aumenta la constante dieléctrica del disolvente.

De acuerdo con el mecanismo S_N1, una molécula de un halogenuro de alquilo se ioniza a un carbocatión con carga positiva y a un ion halogenuro con carga negativa en el paso determinante de la velocidad. Conforme el halogenuro de alquilo se aproxima al estado de transición para este paso, se desarrolla una carga positiva parcial en el carbono y una carga negativa parcial en el halógeno. En la figura 8.6 se contrasta el comportamiento de un disolvente no polar y uno polar en la energía del estado de transición. Los disolventes polares y no polares son similares en su interacción con el halogenuro de alquilo inicial, pero difieren marcadamente en la forma en que afectan el estado de transición. Un disolvente con una constante dieléctrica baja tiene poco efecto en la energía del estado de transición, mientras que uno con una constante dieléctrica alta estabiliza el estado de transición, con separación de cargas, disminuye la energía de activación y aumenta la velocidad de la reacción.



El estado de transición es más polar que el estado inicial; el disolvente polar puede agruparse alrededor del estado de transición a modo de reducir la energía electrostática asociada con la separación de cargas opuestas.

La energía del halogenuro de alquilo es aproximadamente la misma en un disolvente no polar o en uno polar.

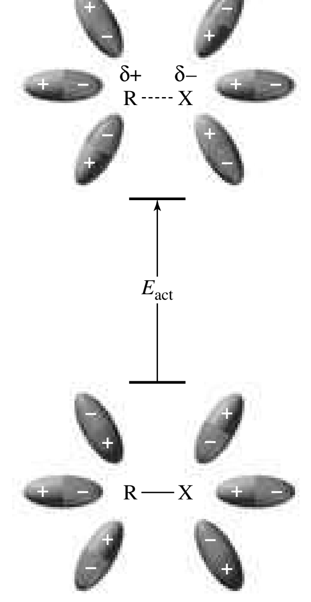


FIGURA 8.6 Un disolvente polar estabiliza el estado de transición de una reacción S_N1 y aumenta su velocidad.

TABLA 8.7 Velocidad relativa del desplazamiento S_N2 del 1-bromobutano por azida en varios disolventes*

Disolvente	Fórmula estructural	Constante dieléctrica ϵ	Tipo de disolvente	Velocidad relativa
Metanol	CH_3OH	32.6	Polar prótico	1
Agua	H_2O	78.5	Polar prótico	7
Dimetil sulfóxido	$(CH_3)_2S{=}O$	48.9	Polar aprótico	1 300
N,N-Dimetilformamida	$(CH_3)_2NCH{=}O$	36.7	Polar aprótico	2 800
Acetonitrilo	$CH_3C{\equiv}N$	37.5	Polar aprótico	5 000

*Relación de la constante de velocidad de segundo orden para la sustitución en el disolvente indicado con la de la sustitución en metanol a 25°C.

Efectos del disolvente en la velocidad de sustitución por el mecanismo S_N2. Los disolventes polares son necesarios en las sustituciones bimoleculares típicas debido a que las sustancias iónicas, como las sales de sodio y de potasio citadas antes en la tabla 8.1, no son lo bastante solubles en disolventes no polares para lograr una concentración lo suficientemente alta del nucleófilo que permita que la reacción ocurra a una velocidad rápida. Sin embargo, aparte del requerimiento de que el disolvente sea lo bastante polar para disolver compuestos iónicos, el efecto de la polaridad del disolvente en la velocidad de las reacciones S_N2 es pequeño. Lo más importante es si el disolvente es **prótico** o **aprótico**.

Recuerde el efecto de la solvatación en el carácter nucleofílico de los iones halogenuro (sección 8.5 y figura 8.3).

El agua (HOH), los alcoholes (ROH) y los ácidos carboxílicos (RCO_2H) son clasificados como *disolventes polares próticos*: todos tienen grupos OH que les permiten formar puentes de hidrógeno con los nucleófilos aniónicos. La solvatación estabiliza al anión y suprime su carácter nucleofílico. Los *disolventes apróticos*, por otra parte, carecen de grupos OH y no solvatan los aniones con mucha fuerza, lo que permite que tengan mayor capacidad de expresar su carácter nucleofílico. En la tabla 8.7 se comparan las constantes de velocidad de segundo orden *k* para la sustitución S_N2 del 1-bromobutano por el ion azida (un buen nucleófilo) en algunos disolventes polares apróticos comunes con las correspondientes *k* para las reacciones mucho más lentas observadas en los disolventes polares próticos metanol y agua.

$$\underset{\text{1-Bromobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + \underset{\text{Ion azida}}{N_3^-} \longrightarrow \underset{\text{1-Azidobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2N_3} + \underset{\text{Ion bromuro}}{Br^-}$$

Los grandes aumentos de velocidad observados en las sustituciones nucleofílicas bimoleculares en disolventes polares apróticos se usan en beneficio de las aplicaciones sintéticas. Puede verse un ejemplo en la preparación de los cianuros de alquilo (nitrilos) por la reacción de cianuro de sodio con halogenuros de alquilo:

$$\underset{\text{Halogenuro de hexilo}}{CH_3(CH_2)_4CH_2X} + \underset{\text{Cianuro de sodio}}{NaCN} \longrightarrow \underset{\text{Cianuro de hexilo}}{CH_3(CH_2)_4CH_2CN} + \underset{\text{Halogenuro de sodio}}{NaX}$$

Cuando la reacción se llevó a cabo en metanol acuoso como disolvente, el bromuro de hexilo se convirtió en cianuro de hexilo con un rendimiento de 71% al calentarlo con cianuro de sodio. Aunque esta es una reacción sintética perfectamente aceptable, se requirió un periodo de más de *20 horas*. Cambiar el disolvente a dimetil sulfóxido produjo un incremento en la velocidad de reacción suficiente para permitir que se usara, en cambio, el sustrato menos reactivo cloruro de hexilo, y la reacción se completó (rendimiento de 91%) en sólo *20 minutos*.

La *velocidad* a la que ocurren las reacciones puede ser importante en el laboratorio, y comprender cómo afectan los disolventes a la velocidad es de valor práctico. Sin embargo, conforme se avance en este texto y se vea la aplicación de la sustitución nucleofílica a una variedad de transformaciones de grupo funcional, se debe tener en cuenta que es la naturaleza del sustrato y el nucleófilo lo que, más que cualquier otra cosa, determina el *producto* que se forma.

8.11 SUSTITUCIÓN Y ELIMINACIÓN COMO REACCIONES EN COMPETENCIA

Se ha visto que un halogenuro de alquilo y una base de Lewis pueden reaccionar juntos, ya sea en una reacción de sustitución o en una de eliminación.

$$\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}- + \text{Y}^- \xrightarrow{\beta\ \text{eliminación}} \text{C}=\text{C} + \text{H}-\text{Y} + \text{X}^-$$

$$\text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}- + \text{Y}^- \xrightarrow[\text{nucleofílica}]{\text{sustitución}} \text{H}-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{|}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}- + \text{X}^-$$

La sustitución puede tener lugar por el mecanismo S_N1 o por el S_N2, la eliminación por E1 o E2.

¿Cómo se puede predecir si será la sustitución o la eliminación la reacción principal observada con una combinación particular de reactivos? Los dos factores más importantes son la *estructura del halogenuro de alquilo* y la *basicidad del anión*. Es útil enfocar esta cuestión a partir de la premisa de que la reacción característica de los halogenuros de alquilo con bases de Lewis es la *eliminación*, y que la sustitución predomina sólo bajo ciertas circunstancias especiales. En una reacción típica, un halogenuro de alquilo secundario, como el bromuro de isopropilo, reacciona con una base de Lewis como etóxido de sodio, principalmente por eliminación:

$$\underset{\text{Bromuro de isopropilo}}{CH_3\underset{\text{Br}}{\underset{|}{C}}HCH_3} \xrightarrow[CH_3CH_2OH,\ 55°C]{NaOCH_2CH_3} \underset{\text{Propeno (87\%)}}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{\text{Éter etil isopropílico (13\%)}}{CH_3\underset{OCH_2CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_3}$$

En la figura 8.7 se ilustra la relación cercana entre las rutas E2 y S_N2 para este caso, y los resultados citados en la ecuación anterior muestran con claridad que E2 es más rápida que S_N2 cuando un halogenuro de alquilo secundario reacciona con una base fuerte.

A medida que disminuye el impedimento en el carbono que lleva el grupo saliente, la velocidad de la sustitución nucleofílica aumenta. Un nivel bajo de impedimento estérico para la aproximación del nucleófilo es una de las circunstancias especiales que permiten que predomine la sustitución, y los halogenuros de alquilo primarios reaccionan con bases alcóxido por un mecanismo S_N2 con preferencia a E2:

$$\underset{\text{Bromuro de propilo}}{CH_3CH_2CH_2Br} \xrightarrow[CH_3CH_2OH,\ 55°C]{NaOCH_2CH_3} \underset{\text{Propeno (9\%)}}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{\text{Éter etil propílico (91\%)}}{CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_3}$$

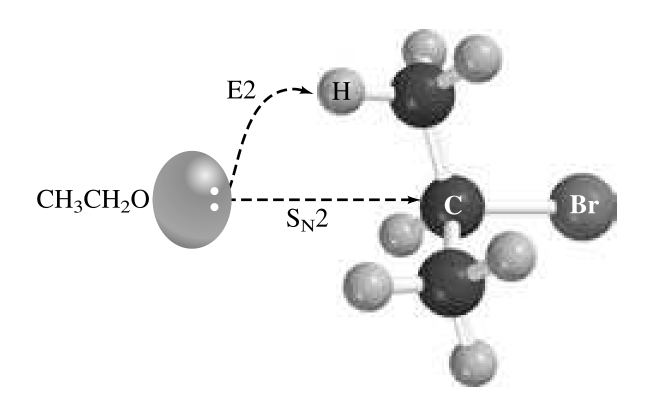


FIGURA 8.7 Cuando una base de Lewis reacciona con un halogenuro de alquilo puede ocurrir una sustitución o una eliminación. La sustitución (S_N2) ocurre cuando la base de Lewis se comporta como un nucleófilo y ataca al carbono para desplazar al bromuro. La eliminación (E2) ocurre cuando la base de Lewis sustrae un protón del carbono β. El halogenuro de alquilo que se muestra es el bromuro de isopropilo y la eliminación (E2) predomina sobre la sustitución con bases alcóxido.

Sin embargo, si la base en sí muestra impedimento estérico, como el *ter*-butóxido de potasio, incluso los halogenuros de alquilo primarios experimentan eliminación, en lugar de sustitución.

$$CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2Br \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ 40°C]{KOC(CH_3)_3} CH_3(CH_2)_{15}CH{=}CH_2 + CH_3(CH_2)_{15}CH_2CH_2OC(CH_3)_3$$

1-Bromooctadecano — 1-Octadeceno (87%) — Éter *tert*-butil octadecílico (13%)

El cianuro es una base más débil que el hidróxido, debido a que su ácido conjugado HCN (pK_a 9.1) es un ácido más fuerte que el agua (pK_a 15.7).

Un segundo factor que puede inclinar el equilibrio a favor de una sustitución es la basicidad débil del nucleófilo. Los nucleófilos que son menos básicos que el hidróxido reaccionan con los halogenuros de alquilo primarios y secundarios para formar el producto de sustitución nucleofílica en un rendimiento alto. Por ejemplo, el ion cianuro es mucho menos básico que el hidróxido y reacciona con el 2-clorooctano para formar el correspondiente cianuro de alquilo como el producto principal.

$$CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3 \xrightarrow[DMSO]{KCN} CH_3\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_5CH_3$$

2-Clorooctano — 2-Cianooctano (70%)

El ácido conjugado del ion azida se llama *ácido hidrazoico* (HN_3). Tiene una pK_a de 4.6, por lo que es similar al ácido acético en su acidez.

El ion azida $:\ddot{\overset{-}{N}}{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{\overset{-}{N}}:$ es un buen nucleófilo y una base aún más débil que el cianuro. Reacciona con los halogenuros de alquilo secundarios principalmente por sustitución:

$$C_6H_{11}{-}I \xrightarrow{NaN_3} C_6H_{11}{-}\ddot{N}{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{\overset{-}{N}}:$$

Yoduro de ciclohexilo — Azida de ciclohexilo (75%)

El hidrógeno sulfuro (pK_a 7.0) es un ácido más fuerte que el agua (pK_a 15.7). Por consiguiente, HS^- es una base mucho más débil que HO^-.

El ion hidrógeno sulfuro HS^- y los aniones del tipo RS^- son considerablemente menos básicos que el ion hidróxido, y reaccionan tanto con los halogenuros de alquilo primarios como con los secundarios para formar de manera principal productos de sustitución.

Los halogenuros de alquilo terciarios están tan impedidos estéricamente al ataque nucleofílico que la presencia de cualquier base de Lewis aniónica favorece la eliminación. Por lo general, la sustitución predomina sobre la eliminación en halogenuros de alquilo terciarios sólo cuando las bases de Lewis aniónicas están ausentes. En la solvólisis del bromuro terciario 2-bromo-2-metilbutano, por ejemplo, la relación de sustitución a eliminación es 64:36 en etanol puro, pero cae a 1:99 en presencia de etóxido de sodio 2M.

$$CH_3\overset{CH_3}{\underset{Br}{C}}CH_2CH_3 \xrightarrow[25°C]{etanol} CH_3\overset{CH_3}{\underset{OCH_2CH_3}{C}}CH_2CH_3 + (CH_3)_2C{=}CHCH_3 + H_2C{=}\overset{CH_3}{C}CH_2CH_3$$

2-Bromo-2-metilbutano — 2-Etoxi-2-metilbutano (Producto principal en ausencia de etóxido de sodio) — 2-Metil-2-buteno — 2-Metil-1-buteno (La mezcla de alquenos es el producto principal en presencia de etóxido de sodio)

PROBLEMA 8.13

Prediga el producto orgánico principal de cada una de las siguientes reacciones:

a) Bromuro de ciclohexilo y etóxido de potasio

b) Bromuro de etilo y ciclohexanolato de potasio

c) Solvólisis de bromuro de *sec*-butilo en metanol

d) Solvólisis de bromuro de *sec*-butilo en metanol conteniendo metóxido de sodio 2M

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El bromuro de ciclohexilo es un halogenuro secundario y reacciona con bases alcóxido por eliminación más que por sustitución. Los productos orgánicos principales son ciclohexeno y etanol.

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Br} + \text{KOCH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_{10} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$$

Bromuro de ciclohexilo — Etóxido de potasio — Ciclohexeno — Etanol

Sin importar el halogenuro de alquilo, elevar la temperatura aumenta tanto la velocidad de sustitución como la velocidad de eliminación. La velocidad de eliminación, sin embargo, por lo general aumenta más rápido que la de sustitución, así que a temperaturas más altas la proporción de los productos de eliminación aumenta a expensas de los productos de sustitución.

Como asunto práctico, siempre puede hacerse que la eliminación ocurra de manera cuantitativa. Las bases fuertes, en especial las voluminosas como el ion *ter*-butóxido, reaccionan incluso con halogenuros de alquilo primarios por un proceso E2 a temperaturas elevadas. La tarea más difícil es encontrar condiciones que promuevan la sustitución. En general, la mejor opción es seleccionar condiciones que favorezcan el mecanismo S_N2: un sustrato no impedido, un buen nucleófilo que no sea fuertemente básico y la menor temperatura práctica son consistentes con velocidades de reacción razonables.

Las transformaciones de grupo funcional que dependen de la sustitución por el mecanismo S_N1 no son aplicables en forma tan general como las del tipo S_N2. Los sustratos impedidos tienden a la eliminación, y el rearreglo es posible cuando están implicados carbocationes como intermediarios. Sólo en los casos en que es imposible la eliminación se usan reacciones S_N1 para transformaciones de grupo funcional.

8.12 ÉSTERES SULFONATO COMO SUSTRATOS EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Hasta ahora se ha examinado la sustitución nucleofílica en dos clases de materiales iniciales. En el capítulo 4 se vio que los alcoholes pueden convertirse en halogenuros de alquilo por reacción con halogenuros de hidrógeno, y se señaló que este proceso es una sustitución nucleofílica que tiene lugar en la forma protonada del alcohol, con agua actuando como el grupo saliente. En este capítulo los sustratos han sido halogenuros de alquilo, y los iones halogenuro han sido los grupos salientes. Otras pocas clases de compuestos orgánicos experimentan reacciones de sustitución nucleofílica análogas a las de los halogenuros de alquilo, siendo las más importantes de éstos los ésteres de los ácidos sulfónicos.

Los ácidos sulfónicos como el ácido metanosulfónico y el ácido *p*-toluenosulfónico son ácidos fuertes, semejantes en acidez al ácido sulfúrico.

$$H_3C{-}\underset{\substack{\|\\O}}{\overset{\substack{O\\\|}}{S}}{-}OH \qquad H_3C{-}C_6H_4{-}\underset{\substack{\|\\O}}{\overset{\substack{O\\\|}}{S}}{-}OH$$

Ácido metanosulfónico — Ácido *p*-toluenosulfónico

Los sulfonatos de alquilo son derivados de los ácidos sulfónicos en los que el protón del grupo —OH es reemplazado por un grupo alquilo. Se preparan tratando un alcohol con el cloruro de sulfonilo apropiado, por lo general en presencia de piridina.

$$CH_3CH_2OH + H_3C{-}C_6H_4{-}\underset{\substack{\|\\O}}{\overset{\substack{O\\\|}}{S}}Cl \xrightarrow{\text{piridina}} CH_3CH_2O\underset{\substack{\|\\O}}{\overset{\substack{O\\\|}}{S}}{-}C_6H_4{-}CH_3$$

Etanol — Cloruro de *p*-toluenosulfonilo — *p*-Toluenosulfonato de etilo (72%)

Los sulfonatos de alquilo son ésteres que se asemejan a los halogenuros de alquilo en su capacidad para experimentar eliminación y sustitución nucleofílica.

$$Y:^{-} + R—OSO_2—C_6H_4—CH_3 \longrightarrow Y—R + {}^{-}OSO_2—C_6H_4—CH_3$$

Nucleófilo | Éster *p*-toluenosulfonato | Producto de la sustitución nucleofílica | Anión *p*-toluenosulfonato

Los ésteres sulfonato que se usan con más frecuencia son los *p*-toluenosulfonatos. Se conocen comúnmente como *tosilatos* y se abrevian como ROTs.

$$\text{(3-ciclopentenil)}CH(H)CH_2OTs \xrightarrow[\text{etanol-agua}]{KCN} \text{(3-ciclopentenil)}CH(H)CH_2CN$$

p-Toluenosulfonato de (3-ciclopentenil)metilo — 4-(Cianometil) ciclopenteno (86%)

El *p*-toluenosulfonato (TsO^-) es un grupo saliente muy bueno. Como se muestra en la tabla 8.8, los *p*-toluenosulfonatos de alquilo experimentan sustitución nucleofílica a velocidades que son aún más rápidas que las de los yoduros de alquilo. Una correlación de las capacidades del grupo saliente con las fuerzas del enlace carbono-halógeno se señaló antes, en la sección 8.2. Observe también la correlación con la basicidad del grupo saliente. El yoduro es la base más débil entre los aniones halogenuro y es el mejor grupo saliente, el fluoruro es la base más fuerte y es el peor grupo saliente. Entre los grupos salientes que contienen oxígeno se observa una correlación similar con la basicidad. Cuanto más débil es la base, mejor es el grupo saliente. El ácido trifluorometanosulfónico (CF_3SO_2OH) es un ácido mucho más fuerte que el ácido *p*-toluenosulfónico, y, por consiguiente, el trifluorometanosulfonato es una base mucho más débil que el *p*-toluenosulfonato y un grupo saliente mucho mejor.

Los ésteres de trifluorometanosulfonato se llaman *triflatos.*

Observe también que los grupos salientes fuertemente básicos no se encuentran en la tabla 8.8. En general, cualquier especie que tenga un valor de pK_a mayor que más o menos 2 para su ácido conjugado, no puede ser un grupo saliente en una sustitución nucleofílica. Por tanto, el hidróxido (HO^-) es una base demasiado fuerte para ser desplazada de un alcohol (ROH), y los alcoholes no experimentan sustitución nucleofílica. En medios fuertemente ácidos, los alcoholes son protonados para formar iones alquiloxonio, y éstos experimentan sustitución nucleofílica, porque el grupo saliente es una molécula de agua débilmente básica.

Debido a que los halogenuros son grupos salientes más malos que el *p*-toluenosulfonato, los *p*-toluenosulfonatos de alquilo pueden convertirse en halogenuros de alquilo por reacciones S_N2 que impliquen cloruro, bromuro o yoduro como el nucleófilo.

TABLA 8.8 Capacidades relativas aproximadas del grupo saliente*

Grupo saliente	Velocidad relativa	Ácido conjugado del grupo saliente	pK_a del ácido conjugado
F^-	10^{-5}	HF	3.1
Cl^-	10^0	HCl	−3.9
Br^-	10^1	HBr	−5.8
I^-	10^2	HI	−10.4
H_2O	10^1	H_3O^+	−1.7
$CH_3SO_2O^-$	10^4	CH_3SO_2OH	−2.6
TsO^-	10^5	TsOH	−2.8
$CF_3SO_2O^-$	10^8	CF_3SO_2OH	−6.0

*Los valores son aproximados y varían de acuerdo con el sustrato.

$$CH_3CH(OTs)CH_2CH_3 + NaBr \xrightarrow{DMSO} CH_3CH(Br)CH_2CH_3 + NaOTs$$

p-Toluenosulfonato de *sec*-butilo — Bromuro de sodio — Bromuro de *sec*-butilo (82%) — *p*-Toluenosulfonato de sodio

PROBLEMA 8.14

Escriba una ecuación química que muestre la preparación del *p*-toluenosulfonato de octadecilo.

PROBLEMA 8.15

Escriba ecuaciones que muestren la reacción del *p*-toluenosulfonato de octadecilo con cada uno de los siguientes reactivos:

a) Acetato de potasio ($KOC(=O)CH_3$)
b) Yoduro de potasio (KI)
c) Cianuro de potasio (KCN)
d) Hidrógeno sulfuro de potasio (KSH)
e) Butanotiolato de sodio ($NaSCH_2CH_2CH_2CH_3$)

SOLUCIÓN MUESTRA Todas estas reacciones del *p*-toluenosulfonato de octadecilo han sido reportadas en la literatura química, y todas proceden con un rendimiento sintéticamente útil. Se debería empezar por identificar el nucleófilo en cada una de las partes de este problema. El nucleófilo reemplaza al grupo saliente *p*-toluenosulfonato en una reacción S_N2. En la parte *a*) el nucleófilo es un ion acetato, y el producto de la sustitución nucleofílica es acetato de octadecilo.

$$CH_3C(=O)O^- + H_2C(-OTs)(CH_2)_{16}CH_3 \longrightarrow CH_3C(=O)OCH_2(CH_2)_{16}CH_3 + {}^-OTs$$

Ion acetato — Tosilato de octadecilo — Acetato de octadecilo — Ion tosilato

Los ésteres sulfonato están sujetos a las mismas limitaciones que los halogenuros de alquilo. Es necesario considerar la competencia con la eliminación cuando se planea una transformación de grupo funcional que requiere un nucleófilo aniónico, debido a que los tosilatos experimentan reacciones de eliminación, al igual que los halogenuros de alquilo.

Una ventaja de los ésteres sulfonato sobre los halogenuros de alquilo es que su preparación a partir de alcoholes no implica ninguno de los enlaces con el carbono. El oxígeno del alcohol se convierte en el oxígeno que une al grupo alquilo con el grupo sulfonilo. Por tanto, la configuración de un éster sulfonato es exactamente la misma que la del alcohol a partir del cual se preparó. Por ejemplo, si se desea estudiar la estereoquímica de la sustitución nucleofílica en un sustrato ópticamente activo, se sabe que un éster tosilato tendrá la misma configuración y la misma pureza óptica que el alcohol a partir del cual se preparó.

$$CH_3(CH_2)_5CH(CH_3)OH \xrightarrow[\text{piridina}]{\text{Cloruro de } p\text{-toluenosulfonilo}} CH_3(CH_2)_5CH(CH_3)OSO_2C_6H_4CH_3$$

(*S*)-(+)-2-Octanol
$[\alpha]_D^{25}$ +9.9°
(ópticamente puro)

p-Toluenosulfonato de (*S*)-(+)-1-metilheptilo
$[\alpha]_D^{25}$ +7.9°
(ópticamente puro)

No puede decirse lo mismo sobre las reacciones con halogenuros de alquilo como sustratos. La conversión de 2-octanol ópticamente activo en el correspondiente halogenuro *implica* un enlace con el centro de quiralidad, y así la pureza óptica y la configuración absoluta del halogenuro de alquilo deben establecerse en forma independiente.

Los mecanismos por los cuales los ésteres sulfonato experimentan sustitución nucleofílica son los mismos que los de los halogenuros de alquilo. La inversión de la configuración se observa en reacciones S_N2 de los sulfonatos de alquilo e inversión predominante acompañada por racemización en los procesos S_N1.

PROBLEMA 8.16

La hidrólisis de los ésteres sulfonato del 2-octanol es estereoespecífica y procede con inversión completa de la configuración. Escriba una fórmula estructural que muestre la estereoquímica del 2-octanol formado por la hidrólisis de una muestra ópticamente pura del *p*-toluenosulfonato de (*S*)-(+)-1-metilheptilo, identifique el producto como *R* o *S* y deduzca su rotación específica.

8.13 UNA MIRADA HACIA ATRÁS: LAS REACCIONES DE LOS ALCOHOLES CON HALOGENUROS DE HIDRÓGENO

Los principios desarrollados en este capítulo pueden aplicarse a un examen más detallado de la reacción de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno de lo que fue posible cuando se introdujo por primera vez esta reacción en el capítulo 4.

$$\underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{HX} \longrightarrow \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

Como se señaló en el capítulo 4, el primer paso en la reacción es la transferencia de un protón desde el halogenuro de hidrógeno al alcohol para producir un ion alquiloxonio. Ésta es una reacción ácido-base.

$$R(H)\ddot{O}: + H-\ddot{X}: \longrightarrow R(H)\overset{+}{\ddot{O}}-H + :\ddot{X}:^-$$

Alcohol (base) · Halogenuro de hidrógeno (ácido) · Ion alquiloxonio (ácido conjugado) · Ion halogenuro (base conjugada)

Con alcoholes primarios, la siguiente etapa es una reacción S_N2 en la que el ion halogenuro, bromuro, por ejemplo, desplaza una molécula de agua del ion alquiloxonio.

$$:\ddot{Br}:^- + RCH_2-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \overset{\delta-}{:\ddot{Br}}\text{---}C(R)(H)(H)\text{---}\overset{\delta+}{O}H_2 \longrightarrow :\ddot{Br}-CH_2R + H_2\ddot{O}:$$

Ion bromuro · Ion alquiloxonio primario · Estado de transición S_N2 · Bromuro de alquilo primario · Agua

Con alcoholes secundarios y terciarios, esta etapa es una reacción S_N1 en la que el ion alquiloxonio se disocia en un carbocatión y agua.

$$R_2CH-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \overset{\delta+}{R_2CH}\text{---}\overset{\delta+}{O}H_2 \longrightarrow R_2\overset{+}{C}H + H_2\ddot{O}:$$

Ion alquiloxonio secundario · Estado de transición S_N1 · Carbocatión secundario · Agua

Siguiendo su formación, el carbocatión es capturado por el halogenuro.

$$R_2\overset{+}{C}H + :\ddot{Br}:^- \xrightarrow{\text{rápido}} R_2CH-\ddot{Br}:$$

Carbocatión secundario · Ion bromuro · Bromuro de alquilo secundario

Con alcoholes secundarios ópticamente activos, la reacción procede con inversión de la configuración en forma predominante pero incompleta.

$$(R)\text{-}(-)\text{-2-Butanol} \xrightarrow{HBr} (S)\text{-}(+)\text{-2-Bromobutano (87\%)} + (R)\text{-}(-)\text{-2-Bromobutano (13\%)}$$

Los pocos estudios que se han llevado a cabo con alcoholes terciarios ópticamente activos indican que una racemización casi completa acompaña a la preparación de los halogenuros de alquilo terciarios por este método.

Puede ocurrir un rearreglo, y el halogenuro de alquilo deseado en ocasiones es acompañado por un halogenuro isomérico. Se ve un ejemplo en el caso del alcohol secundario 2-octanol, el cual produce una mezcla de 2- y 3-bromooctano:

$$CH_3CH(OH)CH_2(CH_2)_4CH_3 \xrightarrow{HBr} CH_3\overset{+}{C}HCH_2(CH_2)_4CH_3 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{+}{C}H(CH_2)_4CH_3$$

2-Octanol; Catión 1-metilheptilo; Catión 1-etilhexilo

$$CH_3\overset{+}{C}HCH_2(CH_2)_4CH_3 \xrightarrow{Br^-} CH_3CH(Br)CH_2(CH_2)_4CH_3 \quad \text{2-Bromooctano (93\%)}$$

$$CH_3CH_2\overset{+}{C}H(CH_2)_4CH_3 \xrightarrow{Br^-} CH_3CH_2CH(Br)(CH_2)_4CH_3 \quad \text{3-Bromooctano (7\%)}$$

PROBLEMA 8.17

El tratamiento del 3-metil-2-butanol con cloruro de hidrógeno produjo sólo trazas de 2-cloro-3-metilbutano. Se aisló un cloruro isomérico con un rendimiento de 97%. Sugiera una estructura razonable para este producto.

Los alcoholes primarios no ramificados y los alcoholes terciarios tienden a reaccionar con halogenuros de hidrógeno sin rearreglos. Los iones alquiloxonio de los alcoholes primarios reaccionan rápido con el ion bromuro, por ejemplo, en un proceso S_N2. Los alcoholes terciarios forman halogenuros de alquilo terciarios debido a que los carbocationes terciarios son estables y muestran poca tendencia al rearreglo.

Cuando es necesario preparar halogenuros de alquilo secundarios con la seguridad de que ningún rastro de producto de rearreglo acompañe su formación, primero el correspondiente alcohol es convertido en su éster *p*-toluenosulfonato y luego se hace reaccionar al éster con cloruro, bromuro o yoduro de sodio, como se describió en la sección 8.12.

8.14 RESUMEN

Sección 8.1 La sustitución nucleofílica es uno de los métodos principales para las transformaciones de grupo funcional. En la tabla 8.1 se dieron ejemplos de sustituciones nucleofílicas sintéticamente útiles. Es conveniente regresar a esa tabla y repasar sus entradas ahora que se han cubierto los detalles de la sustitución nucleofílica.

Secciones 8.2 a 8.10 Estas secciones muestran cómo una variedad de observaciones experimentales condujo a la propuesta de los mecanismos S_N1 y S_N2 para la sustitución nucleofílica. El resumen de la tabla 8.9 integra el material de estas secciones.

TABLA 8.9 Comparación de los mecanismos S_N1 y S_N2 de sustitución nucleofílica en halogenuros de alquilo

	S_N1	S_N2
Características del mecanismo	Dos pasos elementales: Paso 1: $R-\ddot{X}: \rightleftharpoons R^+ + :\ddot{X}:^-$ Paso 2: $R^+ + :Nu^- \longrightarrow R-Nu$ La ionización del halogenuro de alquilo es (paso 1) determinante de la velocidad. (Sección 8.6)	Paso único: $^-Nu: \; R-\ddot{X}: \longrightarrow Nu-R + :\ddot{X}:^-$ El nucleófilo desplaza al grupo saliente; el enlace con el nucleófilo que ingresa acompaña a la ruptura del enlace con el grupo saliente. (Sección 8.3)
Estado de transición determinante de la velocidad	$^{\delta+}R\text{---}\ddot{X}:^{\delta-}$ (Sección 8.6)	$^{\delta-}Nu\text{---}R\text{---}\ddot{X}:^{\delta-}$ (Sección 8.3)
Molecularidad	Unimolecular (Sección 8.6)	Bimolecular (Sección 8.3)
Cinética y ley de la velocidad	Primer orden: Velocidad = k[halogenuro de alquilo] (Sección 8.6)	Segundo orden: Velocidad = k[halogenuro de alquilo][nucleófilo] (Sección 8.3)
Reactividad relativa de los grupos salientes halogenuro	RI > RBr > RCl >> RF (Sección 8.2)	RI > RBr > RCl >> RF (Sección 8.2)
Efecto de la estructura en la velocidad	$R_3CX > R_2CHX > RCH_2X > CH_3X$ La velocidad es regida por la estabilidad del carbocatión que se forma en el paso de ionización. Los halogenuros de alquilo terciarios pueden reaccionar sólo por el mecanismo S_N1; nunca reaccionan por el mecanismo S_N2. (Sección 8.7)	$CH_3X > RCH_2X > R_2CHX > R_3CX$ La velocidad es regida por efectos estéricos (impedimento en el estado de transición). Los halogenuros de metilo y de alquilo primarios pueden reaccionar sólo por el mecanismo S_N2; nunca reaccionan por el mecanismo S_N1. (Sección 8.4)
Efecto del nucleófilo en la velocidad	La velocidad de la sustitución es independiente de la concentración y de la naturaleza del nucleófilo. El nucleófilo no participa hasta después del paso determinante de la velocidad. (Sección 8.6)	La velocidad depende tanto de la naturaleza del nucleófilo como de su concentración. (Secciones 8.3 y 8.5)
Efecto del disolvente en la velocidad	La velocidad aumenta con la polaridad creciente del disolvente medida por su constante dieléctrica ϵ. (Sección 8.10)	Los disolventes polares apróticos logran velocidades de sustitución más rápidas; la solvatación de $Nu:^-$ es mínima y el carácter nucleofílico es mayor. (Sección 8.10)
Estereoquímica	No estereoespecífico: la racemización acompaña a la inversión cuando el grupo saliente está localizado en un centro de quiralidad. (Sección 8.8)	Estereoespecífico: 100% de inversión de la configuración en el sitio de reacción. El nucleófilo ataca al carbono desde el lado opuesto del enlace con el grupo saliente. (Sección 8.3)
Potencial para rearreglos	El carbocatión intermediario es capaz de sufrir rearreglos. (Sección 8.9)	No hay carbocatión intermediario; no hay rearreglos.

Sección 8.11 Cuando se usa sustitución nucleofílica para síntesis, la competencia entre sustitución y eliminación debe ser favorable. Sin embargo, *la reacción normal de un halogenuro de alquilo secundario con una base tan fuerte o más fuerte que el hidróxido es la eliminación (E2)*. La sustitución por el mecanismo S_N2 predomina sólo cuando la base es más débil que el hidróxido o el halogenuro de alquilo es primario. La eliminación predomina cuando los halogenuros de alquilo terciarios reaccionan con cualquier anión.

Sección 8.12 La sustitución nucleofílica puede ocurrir con grupos salientes distintos a los halogenuros. Los *p*-toluenosulfonatos de alquilo (*tosilatos*), los cuales se preparan a partir de alcoholes por reacción con cloruro de *p*-toluenosulfonilo, se usan con frecuencia.

$$ROH + H_3C\text{—}C_6H_4\text{—}SO_2Cl \xrightarrow{\text{piridina}} ROS(=O)_2\text{—}C_6H_4\text{—}CH_3 \ (ROTs)$$

Alcohol | Cloruro de *p*-toluenosulfonilo | *p*-Toluenosulfonato de alquilo (tosilato de alquilo)

En su capacidad para actuar como un grupo saliente, el *p*-toluenosulfonato es aún más reactivo que el yoduro.

$$\bar{N}u: \quad R\text{—}OTs \longrightarrow Nu\text{—}R + {}^{-}OTs$$

Nucleófilo | *p*-Toluenosulfonato de alquilo | Producto de sustitución | Ion *p*-toluenosulfonato

Sección 8.13 Las reacciones de los alcoholes con halogenuros de hidrógeno para formar halogenuros de alquilo (capítulo 4) son reacciones de sustitución nucleofílica de iones alquiloxonio en los que el agua es el grupo saliente. Los alcoholes primarios reaccionan por un mecanismo de tipo S_N2, por desplazamiento de agua del ion alquiloxonio con el halogenuro. Los alcoholes secundarios y terciarios forman iones alquiloxonio, los cuales forman carbocationes en un proceso de tipo S_N1. Los rearreglos son posibles con alcoholes secundarios, y la sustitución tiene lugar con inversión de la configuración en forma predominante pero no completa.

PROBLEMAS

8.18 Escriba la estructura del producto orgánico principal que se espera de la reacción del 1-bromopropano con cada uno de los compuestos siguientes:

a) Yoduro de sodio en acetona



b) Acetato de sodio ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa$) en ácido acético

c) Etóxido de sodio en etanol

d) Cianuro de sodio en dimetil sulfóxido

e) Azida de sodio en etanol acuoso

f) Hidrógeno sulfuro de sodio en etanol

g) Metanotiolato de sodio ($NaSCH_3$) en etanol

8.19 Todas las reacciones del 1-bromopropano en el problema anterior dan el producto de sustitución nucleofílica con rendimiento alto. Los altos rendimientos de los productos de sustitución también se obtienen en todas las reacciones análogas excepto una, usando 2-bromopropano como el sustrato. En un caso, sin embargo, el 2-bromopropano es convertido en propeno, en especial, cuando la reacción es llevada a cabo a temperatura elevada (alrededor de 55°C). ¿Cuál de los reactivos es más efectivo para convertir 2-bromopropano en propeno?

8.20 Todas las siguientes reacciones de sustitución nucleofílica han sido reportadas en la literatura química. Muchas de ellas implican reactivos que son algo más complejos que aquellos que se han abordado hasta este punto. No obstante, usted debería ser capaz de predecir el producto por analogía con lo que ya conoce sobre sustitución nucleofílica en sistemas simples.

a) $BrCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{acetona}]{\text{NaI}}$

b) $O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}CH_2Cl \xrightarrow[\text{ácido acético}]{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa}$

c) $CH_3CH_2OCH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{etanol-agua}]{\text{NaCN}}$

d) NC—(C₆H₄)—$CH_2Cl \xrightarrow{H_2O,\ HO^-}$

e) $ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{acetona-agua}]{NaN_3}$

f) $TsOCH_2$-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) (CH_3, CH_3) $\xrightarrow[\text{acetona}]{\text{NaI}}$

g) (2-furil)CH_2SNa + $CH_3CH_2Br \longrightarrow$

h) (CH_3O, OCH_3, CH_3O)-C₆H₂-$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ $\xrightarrow[\text{2. LiI, acetona}]{\text{1. TsCl, piridina}}$

8.21 Cada una de las reacciones mostradas implica una sustitución nucleofílica. El producto de la reacción *a*) es un isómero del producto de la reacción *b*). ¿Qué clase de isómero es? ¿Por cuál mecanismo ocurre la sustitución nucleofílica? Escriba la fórmula estructural del producto de cada reacción.

a) Cl-(ciclohexano)-$C(CH_3)_3$ + C_6H_5—SNa $\longrightarrow$

b) Cl-(ciclohexano)-$C(CH_3)_3$ + C_6H_5—SNa $\longrightarrow$

8.22 Arregle los isómeros de fórmula molecular C_4H_9Cl en orden de velocidad de reacción decreciente con yoduro de sodio en acetona.

8.23 Hay una diferencia total de 29 veces en la reactividad del 1-clorohexano, 2-clorohexano y 3-clorohexano hacia yoduro de potasio en acetona.

a) ¿Cuál es el más reactivo? ¿Por qué?

b) Dos de los isómeros difieren por sólo un factor de 2 en reactividad. ¿Cuáles son? ¿Cuál es el más reactivo? ¿Por qué?

8.24 En cada uno de los siguientes pares indique cuál reacción ocurrirá más rápido. Explique su razonamiento.

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2Br$ o $CH_3CH_2CH_2CH_2I$ con cianuro de sodio en dimetil sulfóxido

b) 1-Cloro-2-metilbutano o 1-cloropentano con yoduro de sodio en acetona

c) Cloruro de hexilo o cloruro de ciclohexilo con azida de sodio en etanol acuoso

d) Solvólisis de 1-bromo-2,2-dimetilpropano o de bromuro de *ter*-butilo en etanol

e) Solvólisis de bromuro de isobutilo o de bromuro de *sec*-butilo en ácido fórmico acuoso

f) Reacción de 1-clorobutano con acetato de sodio en ácido acético o con metóxido de sodio en metanol

g) Reacción de 1-clorobutano con azida de sodio o con *p*-toluenosulfonato de sodio en etanol acuoso

8.25 La cloración fotoquímica de $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_3$ forma una mezcla de dos monocloruros en una proporción de 4:1. Las estructuras de estos dos productos fueron asignadas con base en sus velocidades de hidrólisis S_N1 en etanol acuoso. El producto principal (compuesto A) experimentó hidrólisis mucho más lenta que el menor (compuesto B). Deduzca las estructuras de los compuestos A y B.

8.26 El compuesto KSCN es una fuente de ion *tiocianato*.

a) Escriba las dos estructuras de Lewis más estables para el ion tiocianato e identifique el átomo que lleva una carga formal de -1 en cada una.

b) Dos productos constitucionalmente isoméricos de fórmula molecular C_5H_9NS fueron aislados con un rendimiento combinado de 87% en la reacción mostrada. (DMF significa *N*,*N*-dimetilformamida, un disolvente polar aprótico.) Sugiera estructuras razonables para estos dos compuestos.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{KSCN}}$$

8.27 El nitrito de sodio ($NaNO_2$) reaccionó con 2-yodooctano para formar una mezcla de dos compuestos constitucionalmente isoméricos de fórmula molecular $C_8H_{17}NO_2$ con un rendimiento combinado de 88%. Sugiera estructuras razonables para estos dos isómeros.

8.28 La reacción de yoduro de etilo con trietilamina [$(CH_3CH_2)_3N$:] produce un compuesto cristalino $C_8H_{20}NI$ con alto rendimiento. Este compuesto es soluble en disolventes polares como agua, pero insoluble en los no polares como éter dietílico. No se funde por debajo de, aproximadamente, 200°C. Sugiera una estructura razonable para este producto.

8.29 Escriba una ecuación para la reacción de (*S*)-1-bromo-2-metilbutano con yoduro de sodio en acetona, mostrando con claridad la estereoquímica de la materia prima y el producto. ¿Cuál es la configuración (*R* o *S*) del producto?

8.30 Identifique el producto en cada una de las siguientes reacciones:

a) $ClCH_2CH_2\underset{\displaystyle |\atop \displaystyle Cl}{C}HCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{acetona}]{\text{NaI (1 mol)}} C_5H_{10}ClI$

b) $BrCH_2CH_2Br + NaSCH_2CH_2SNa \rightarrow C_4H_8S_2$

c) $ClCH_2CH_2CH_2CH_2Cl + Na_2S \rightarrow C_4H_8S$

8.31 Dé los símbolos de los mecanismos (S_N1, S_N2, E1, E2) que sean más consistentes con cada una de las siguientes afirmaciones:

a) Los halogenuros de metilo reaccionan con etóxido de sodio en etanol sólo por este mecanismo.

b) Los halogenuros primarios no impedidos reaccionan con etóxido de sodio en etanol principalmente por este mecanismo.

c) Cuando el bromuro de ciclohexilo es tratado con etóxido de sodio en etanol, el producto principal se forma por este mecanismo.

d) El producto de sustitución obtenido por la solvólisis del bromuro de *ter*-butilo en etanol se forma por este mecanismo.

e) En etanol que contiene etóxido de sodio, el bromuro de *ter*-butilo reacciona principalmente por este mecanismo.

f) Estos mecanismos de reacción representan procesos concertados.

g) Las reacciones que proceden por estos mecanismos son estereoespecíficas.

h) Estos mecanismos de reacción implican carbocationes intermediarios.

i) Estos mecanismos de reacción son los que más probablemente están implicados cuando se encuentra que los productos tienen un esqueleto de carbonos diferente al del sustrato.

j) Los yoduros de alquilo reaccionan más rápido que los bromuros de alquilo en reacciones que proceden por estos mecanismos.

8.32 Proponga una síntesis eficiente de cada uno de los siguientes compuestos a partir de la materia prima indicada y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario:

a) Cianuro de ciclopentilo a partir de ciclopentano

b) Cianuro de ciclopentilo a partir de ciclopenteno

c) Cianuro de ciclopentilo a partir de ciclopentanol

d) $NCCH_2CH_2CN$ a partir de alcohol etílico

e) Yoduro de isobutilo a partir de cloruro de isobutilo

f) Yoduro de isobutilo a partir de cloruro de *ter*-butilo

g) Azida de isopropilo a partir de alcohol isopropílico

h) Azida de isopropilo a partir de 1-propanol

i) Azida de (*S*)-*sec*-butilo a partir de alcohol (*R*)-*sec*-butílico

j) (*S*)-$CH_3CH_2CH(SH)CH_3$ a partir de alcohol (*R*)-*sec*-butílico

8.33 Seleccione la combinación del bromuro de alquilo y el alcóxido de potasio que sería la más efectiva en la síntesis de los siguientes éteres:

a) $CH_3OC(CH_3)_3$

b) ciclopentil—OCH_3

c) $(CH_3)_3CCH_2OCH_2CH_3$

8.34 (*Nota para el estudiante*: Este problema anticipa un aspecto relevante del capítulo 9 y es importante intentar resolverlo a fin de tener una ventaja sobre el material presentado ahí.)

Los alquinos del tipo RC≡CH pueden prepararse por reacciones de sustitución nucleofílica en las que una de las materias primas es acetiluro de sodio (Na^+ $:\bar{C}≡CH$).

a) Diseñe un método para la preparación de $CH_3CH_2C≡CH$ a partir de acetiluro de sodio y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

b) Dada la información de que el valor de pK_a para el acetileno (HC≡CH) es 26, comente sobre el alcance de este procedimiento de obtención con respecto a R en RC≡CH. ¿Podría preparar $(CH_3)_2CHC≡CH$ o $(CH_3)_3CC≡CH$ en buen rendimiento por este método?

8.35 Dé las estructuras, incluyendo la estereoquímica, de los compuestos A y B en la siguiente secuencia de reacciones:

$(CH_3)_3C$–ciclohexil–OH + O_2N–C_6H_4–SO_2Cl $\xrightarrow{\text{piridina}}$ compuesto A $\xrightarrow[\text{acetona}]{\text{LiBr}}$ compuesto B

8.36 *a*) Sugiera una serie razonable de transformaciones sintéticas para convertir *trans*-2-metilciclopentanol en acetato de *cis*-2-metilciclopentilo.

(H_3C, OH en ciclopentano) ⟶ (H_3C, $OCCH_3$ con C=O, en ciclopentano)

b) ¿Cómo podría preparar *cis*-2-metilciclopentilo a partir de 1-metilciclopentanol?

8.37 El (*S*)-(+)-2-butanol ópticamente puro fue convertido en su éster metanosulfonato de acuerdo con la reacción que se muestra.

$$H\text{—}C(CH_3)(CH_2CH_3)\text{—}OH \xrightarrow[\text{piridina}]{CH_3SO_2Cl} CH_3CH(OSO_2CH_3)CH_2CH_3$$

a) Escriba la proyección de Fischer del metanosulfonato de *sec*-butilo formado en esta reacción.

b) El metanosulfonato de *sec*-butilo de la parte *a*) fue tratado con $NaSCH_2CH_3$ para formar un producto con una rotación óptica α_D de −25°. Escriba la proyección de Fischer de este producto. ¿Mediante cuál mecanismo se formó? ¿Cuál es su configuración absoluta (*R* o *S*)?

c) Cuando es tratado con PBr_3, el (*S*)-(+)-2-butanol ópticamente puro formó 2-bromobutano con una rotación óptica α_D = −38°. Luego, este bromuro se hizo reaccionar con $NaSCH_2CH_3$ para formar un producto que tiene una rotación óptica α_D de +23°. Escriba la proyección de Fischer para el (−)-2-bromobutano y especifique su configuración como *R* o *S*. ¿La reacción del 2-butanol con PBr_3 procede con inversión predominante o retención de la configuración?

d) ¿Cuál es la rotación óptica del 2-bromobutano ópticamente puro?

8.38 La proporción de eliminación a sustitución es exactamente la misma (26% de eliminación) para el 2-bromo-2-metilbutano y el 2-yodo-2-metilbutano en etanol 80%/agua 20% a 25°C.

a) ¿Mediante cuál mecanismo es más probable que ocurra la sustitución en estos compuestos bajo estas condiciones?

b) ¿Mediante cuál mecanismo es más probable que ocurra la eliminación en estos compuestos bajo estas condiciones?

c) ¿Cuál sustrato experimenta sustitución más rápido?

d) ¿Cuál sustrato experimenta eliminación más rápido?

e) ¿Cuáles dos productos de sustitución se forman a partir de cada sustrato?

f) ¿Cuáles dos productos de eliminación se forman a partir de cada sustrato?

g) ¿Por qué la proporción de eliminación a sustitución es la misma para los dos sustratos?

8.39 La reacción del 2,2-dimetil-1-propanol con HBr es muy lenta y forma 2-bromo-2-metilbutano como el producto principal.

$$CH_3C(CH_3)_2CH_2OH \xrightarrow[65°C]{HBr} CH_3C(CH_3)(Br)CH_2CH_3$$

Proponga un mecanismo que explique estas observaciones.

8.40 La solvólisis del 2-bromo-2-metilbutano en ácido acético que contiene acetato de potasio formó tres productos. Identifíquelos.

8.41 La solvólisis de *p*-toluenosulfonato de 1,2-dimetilpropilo en ácido acético (75°C) forma cinco productos diferentes; tres son alquenos y dos son productos de sustitución. Sugiera estructuras razonables para estos cinco productos.

8.42 La solución A se preparó al disolver acetato de potasio en metanol. La solución B se preparó agregando metóxido de potasio a ácido acético. La reacción del yoduro de metilo, ya sea con la solución A o con la solución B, formó el mismo producto principal. ¿Por qué? ¿Cuál fue este producto?

8.43 Si la temperatura no se mantiene debajo de 25°C durante la reacción de los alcoholes primarios con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en piridina, a veces se observa que el producto aislado no es el *p*-toluenosulfonato de alquilo deseado sino el correspondiente cloruro de alquilo. Sugiera un mecanismo que explique esta observación.

8.44 En un experimento clásico, Edward Hughes (un colega de Ingold en el University College de Londres) estudió la velocidad de racemización del 2-yodooctano con yoduro de sodio en acetona, y lo comparó con la velocidad de incorporación de yodo radiactivo en el 2-yodooctano.

$$RI + [I^*]^- \longrightarrow RI^* + I^-$$

(I^* = yodo radiactivo)

Cómo se compara la velocidad de racemización con la velocidad de incorporación de la radiactividad si

a) Cada acto de intercambio procede estereoespecíficamente con retención de la configuración.

b) Cada acto de intercambio procede estereoespecíficamente con inversión de la configuración.

c) Cada acto de intercambio procede de una manera estereoaleatoria, en la cual la retención y la inversión de la configuración son igualmente probables.

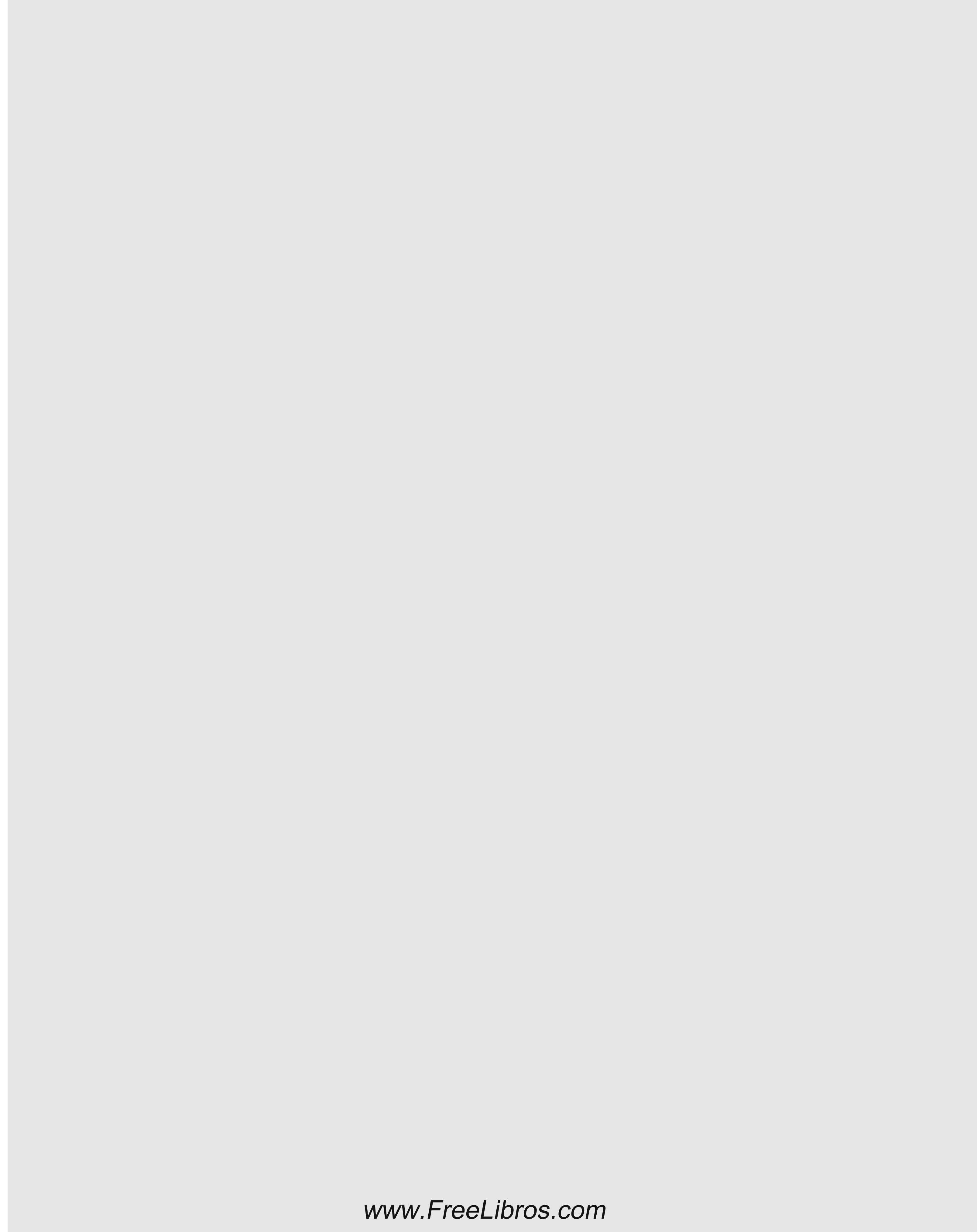
8.45 Con base en lo que se sabe sobre nucleófilos y grupos salientes, se sospecha que la reacción de (*R*)-2-clorobutano con yoduro de sodio en acetona no sería útil como una síntesis de (*S*)-2-yodobutano. Explique por qué.

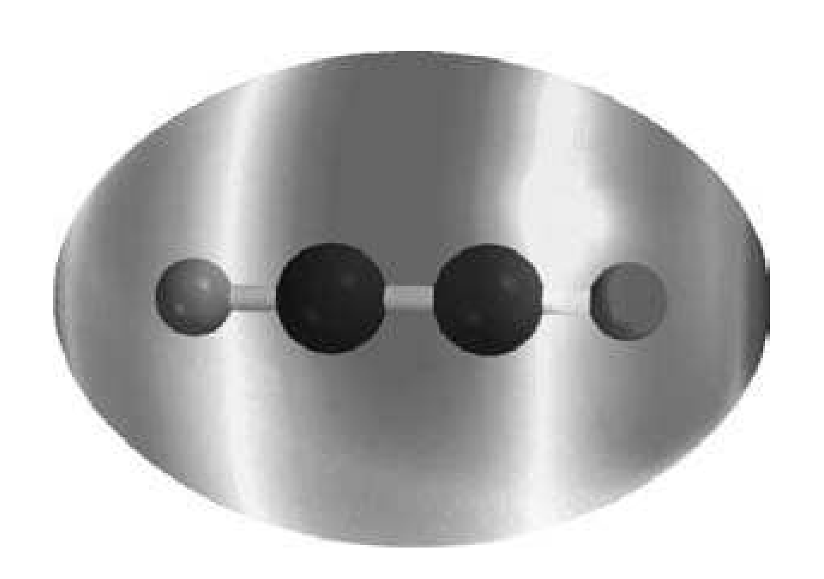
8.46 La reacción de bromuro de ciclopentilo con cianuro de sodio para formar cianuro de ciclopentilo

$$\text{Bromuro de ciclopentilo (C}_5\text{H}_9\text{Br)} \xrightarrow[\text{etanol-agua}]{\text{NaCN}} \text{Cianuro de ciclopentilo (C}_5\text{H}_9\text{CN)}$$

Bromuro de ciclopentilo Cianuro de ciclopentilo

procede más rápido si se agrega una pequeña cantidad de yoduro de sodio a la mezcla de reacción. ¿Puede sugerir un mecanismo razonable para explicar la función catalítica del yoduro de sodio?





Alquinos

Esbozo del capítulo

9.1 FUENTES DE ALQUINOS 369
9.2 NOMENCLATURA 370
9.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALQUINOS 371
9.4 ESTRUCTURA Y ENLACE EN LOS ALQUINOS: HIBRIDACIÓN *sp* 372
9.5 ACIDEZ DEL ACETILENO Y DE ALQUINOS TERMINALES 374
■ *Antibióticos enodiinos de origen natural y de “diseño”* 375
9.6 PREPARACIÓN DE ALQUINOS POR ALQUILACIÓN DEL ACETILENO Y DE ALQUINOS TERMINALES 377
9.7 PREPARACIÓN DE ALQUINOS POR REACCIONES DE ELIMINACIÓN 379
9.8 REACCIONES DE ALQUINOS 381
9.9 HIDROGENACIÓN DE ALQUINOS 381
9.10 REDUCCIÓN DE ALQUINOS CON METAL-AMONIACO 382
9.11 ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A ALQUINOS 384
9.12 HIDRATACIÓN DE ALQUINOS 386
9.13 ADICIÓN DE HALÓGENOS A ALQUINOS 388
9.14 OZONÓLISIS DE ALQUINOS 388

CAPÍTULO 9

9.15 RESUMEN 389
PROBLEMAS 392

Mecanismos

9.1 Reducción de un alquino con sodio-amoniaco 383
9.2 Conversión de un enol a una cetona 387

Los hidrocarburos que contienen un enlace triple carbono-carbono se llaman **alquinos**. Los alquinos acíclicos tienen la fórmula molecular C_nH_{2n-2}. El *acetileno* ($HC{\equiv}CH$) es el alquino más simple. Los compuestos que tienen su enlace triple al final de una cadena de carbono ($RC{\equiv}CH$) se llaman *alquinos monosustituidos* o *terminales*. Los alquinos disustituidos ($RC{\equiv}CR'$) tienen enlaces triples *internos*. Se verá en este capítulo que un enlace triple carbono-carbono es un grupo funcional, que reacciona con muchos de los mismos reactivos que reaccionan con los enlaces dobles de los alquenos.

El aspecto más distintivo de la química del acetileno y los alquinos terminales es su acidez. Como una clase, los compuestos del tipo $RC{\equiv}CH$ son los más ácidos de todos los hidrocarburos. Las razones estructurales para esta propiedad, al igual que las formas en que se usan para aprovecharlos en las síntesis químicas, son elementos importantes de este capítulo.

9.1 FUENTES DE ALQUINOS

El acetileno fue descubierto en 1836 por Edmund Davy y caracterizado por el químico francés P. E. M. Berthelot en 1862. No obtuvo mucha atención hasta que su preparación a gran escala a partir de carburo de calcio, en la última década del siglo XIX, estimuló el interés en sus aplicaciones industriales. En la primera etapa de esa síntesis, la piedra caliza y el coque, un

material rico en carbono elemental obtenido del carbón, se calentaron en un horno eléctrico para formar carburo de calcio.

$$\underset{\substack{\text{Óxido de calcio}\\ \text{(de la piedra caliza)}}}{CaO} + \underset{\substack{\text{Carbono}\\ \text{(del coque)}}}{3C} \xrightarrow{1\,800\text{-}2\,100^{\circ}C} \underset{\text{Carburo de calcio}}{CaC_2} + \underset{\text{Monóxido de carbono}}{CO}$$

El carburo de calcio es la sal de calcio del ion carburo doblemente negativo ($:\bar{C}\equiv\bar{C}:$). El ion carburo es fuertemente básico y reacciona con agua para formar acetileno:

$$\underset{\text{Carburo de calcio}}{Ca^{2+}\left[:C\equiv C:\right]^{2-}} + \underset{\text{Agua}}{2H_2O} \longrightarrow \underset{\text{Hidróxido de calcio}}{Ca(OH)_2} + \underset{\text{Acetileno}}{HC\equiv CH}$$

PROBLEMA 9.1

Use flechas curvas para mostrar cómo reacciona el carburo de calcio con agua para formar acetileno.

A mediados del siglo XX, algunos métodos alternativos para la producción de acetileno se volvieron prácticos. Uno de éstos es la deshidrogenación del etileno.

$$\underset{\text{Etileno}}{H_2C{=}CH_2} \underset{}{\overset{\text{calor}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Acetileno}}{HC\equiv CH} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2}$$

La reacción es endotérmica y el equilibrio favorece al etileno a temperaturas bajas, pero cambia para favorecer al acetileno por encima de 1 150°C. En efecto, a temperaturas muy altas la mayoría de los hidrocarburos, incluso el metano, son convertidos en acetileno. El acetileno no sólo tiene valor por sí mismo sino también como materia prima a partir de la que se preparan alquinos superiores.

Más de 1 000 productos naturales contienen enlaces triples carbono-carbono; varios se muestran en la figura 9.1. La mayor parte de ellos parecen ser biosintetizados por oxidación catalizada por enzimas de compuestos que tienen enlaces dobles carbono-carbono, en especial, ácidos grasos insaturados. Las enzimas responsables (*acetilenasas*) pertenecen a una clase llamada *desaturasas*.

O OH → O OH

Ácido linoleico   Ácido crepenínico

El diacetileno ($HC\equiv C{-}C\equiv CH$) ha sido identificado como un componente de las atmósferas de Urano, Neptuno y Plutón ricas en hidrocarburos. También está presente en las atmósferas de Titán y Tritón, satélites de Saturno y Neptuno, respectivamente.

9.2 NOMENCLATURA

Al nombrar alquinos se siguen las reglas usuales de la IUPAC para hidrocarburos, y el sufijo *-ano* es reemplazado por *-ino*. Tanto acetileno como etino son nombres aceptados por la IUPAC para $HC\equiv CH$. La posición del enlace triple a lo largo de la cadena se especifica con un número en una manera análoga a la nomenclatura de los alquenos.

$$\underset{\text{Propino}}{HC\equiv CCH_3} \quad \underset{\text{1-Butino}}{HC\equiv CCH_2CH_3} \quad \underset{\text{2-Butino}}{CH_3C\equiv CCH_3} \quad \underset{\text{4,4-Dimetil-2-pentino}}{(CH_3)_3CC\equiv CCH_3}$$

FIGURA 9.1 Algunos productos acetilénicos de origen natural.

O
OH

Ácido tarírico (presente en la grasa de la semilla de una planta de Guatemala)

HN
OH

Histrionicotoxina (veneno obtenido de una rana que vive en Centro y Sudamérica)

OH
OH

Cicutoxina (una neurotoxina responsable de la toxicidad de la cicuta acuática)

O

Montiporina A (aislada de una especie de coral coreano)

PROBLEMA 9.2

Escriba fórmulas estructurales y dé los nombres de la IUPAC para todos los alquinos de fórmula molecular C_5H_8.

Cuando el grupo —C≡CH es nombrado como un sustituyente, es designado como un grupo *etinilo*.

9.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ALQUINOS

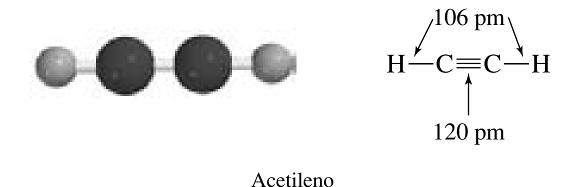
Los alquinos se parecen a los alcanos y alquenos en sus propiedades físicas. Comparten con estos hidrocarburos las propiedades de densidad y solubilidad en agua bajas. Son ligeramente más polares y, por lo general, tienen puntos de ebullición ligeramente más altos que los alcanos y los alquenos correspondientes. En el apéndice 1 se enlistan las propiedades físicas de algunos alquinos representativos.



FIGURA 9.2 Modelo molecular del ciclononino mostrando la flexión de los ángulos de enlace asociados con los carbonos del enlace triple. Este modelo representa la estructura obtenida cuando la energía de tensión es minimizada de acuerdo con la mecánica molecular, y corresponde muy de cerca a la estructura determinada de manera experimental. Observe también el grado en que los enlaces escalonados en átomos adyacentes rigen la forma general del anillo.

9.4 ESTRUCTURA Y ENLACE EN LOS ALQUINOS: HIBRIDACIÓN *sp*

El acetileno es lineal, con una distancia de enlace carbono-carbono de 120 pm y distancias de enlace carbono-hidrógeno de 106 pm.



Acetileno

La geometría lineal caracteriza también a las unidades H—C≡C—C y C—C≡C—C de los enlaces triples terminales e internos, respectivamente. Esta geometría lineal es responsable del número relativamente pequeño de *cicloalquinos* conocidos. La figura 9.2 muestra un modelo molecular para el ciclononino en el cual es evidente la flexión de la unidad C—C≡C—C. La tensión angular desestabiliza a los cicloalquinos a tal grado que el ciclononino es el más pequeño, y lo bastante estable para almacenarse por periodos largos. El ciclooctino, más pequeño, ha sido aislado, pero es relativamente reactivo y se polimeriza en forma permanente al estar almacenado.

A pesar del hecho de que pocos cicloalquinos son de origen natural, hace poco fueron objeto de atención cuando se descubrió que algunos prometían como fármacos anticancerosos. (Vea el recuadro con el ensayo *Antibióticos enodiinos de origen natural y de "diseño"* en la página 375.)

En la sección 2.21 se desarrolló un modelo de hibridación *sp* para el enlace triple carbono-carbono y se repasa para el acetileno en la figura 9.3. La figura 9.4 compara los mapas del

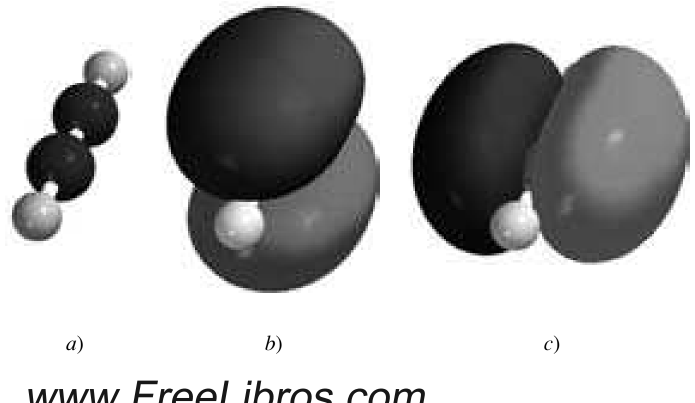
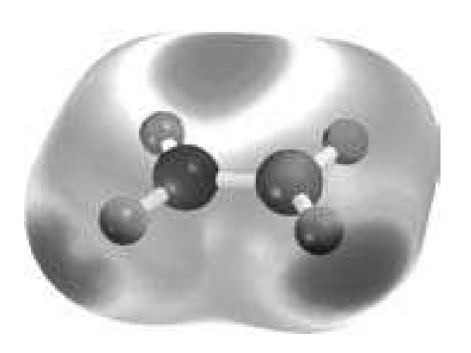
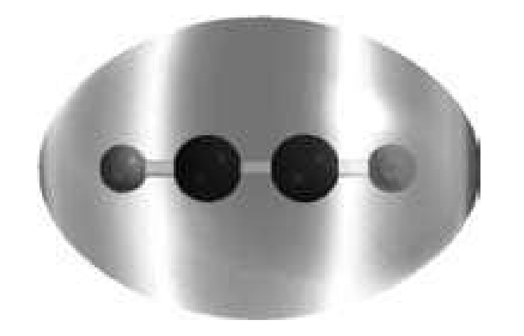


FIGURA 9.3 Los átomos de carbono del acetileno están unidos por un enlace triple $\sigma + \pi + \pi$. *a*) Ambos átomos de carbono tienen hibridación *sp* y cada uno está enlazado a un hidrógeno por un enlace σ. Los dos enlaces π son perpendiculares entre sí y se muestran por separado en *b*) y *c*).



Etileno



Acetileno

FIGURA 9.4 Mapas del potencial electrostático del etileno y el acetileno. La región de mayor carga negativa (rojo) se asocia con los enlaces π y se encuentra entre los dos carbonos en ambos. Esta región rica en electrones está por arriba y por abajo del plano de la molécula en el etileno. Debido a que el acetileno tiene dos enlaces π, una banda de alta densidad electrónica rodea a la molécula. (Vea sección a color, p. C-7.)

potencial electrostático del etileno y el acetileno y muestra cómo los dos enlaces π en el acetileno causan una banda de alta densidad electrónica que rodea a la molécula.

En este punto es útil comparar algunas características estructurales de los alcanos, los alquenos y los alquinos. La tabla 9.1 proporciona algunas de las más fundamentales. En resumen, conforme se progresa a lo largo de la serie en el orden etano → etileno → acetileno:

1. La geometría en el carbono cambia de tetraédrica → plana trigonal → lineal.
2. Los enlaces C—C y C—H se vuelven más cortos y más fuertes.
3. Aumenta la acidez de los enlaces C—H.

Todas estas tendencias pueden explicarse con el modelo de hibridación orbital. Los ángulos de enlace son característicos del carbono con hibridación sp^3, sp^2 y *sp* y no requieren comentario adicional. Las distancias de enlace, fuerzas de enlace y acidez se relacionan con el carácter *s* de los orbitales que se enlazan. El carácter *s* es un concepto simple, que no es más que el porcentaje del orbital híbrido con que contribuye un orbital *s*. Por tanto, un orbital sp^3 tiene una cuarta parte de carácter *s* y tres cuartas partes de *p*, un orbital sp^2 tiene una tercera parte de *s* y dos terceras partes de *p*, y un orbital *sp* tiene una mitad de *s* y una mitad de *p*. Esta información se usa posteriormente para analizar cómo varias cualidades de un orbital híbrido reflejan las de sus contribuyentes *s* y *p*.

TABLA 9.1 Características estructurales del etano, etileno y acetileno

Características	Etano	Etileno	Acetileno
Nombre sistemático	Etano	Eteno	Etino
Fórmula molecular	C_2H_6	C_2H_4	C_2H_2
Fórmula estructural	$H_3C—CH_3$ (estructura con cuñas)	$H_2C{=}CH_2$	H—C≡C—H
Distancia de enlace C—C, pm	153	134	120
Distancia de enlace C—H, pm	111	110	106
Ángulos de enlace H—C—C	111.0°	121.4°	180°
Energía de disociación de enlace C—C, kJ/mol (kcal/mol)	368 (88)	611 (146)	820 (196)
Energía de disociación de enlace C—H, kJ/mol (kcal/mol)	410 (98)	452 (108)	536 (128)
Hibridación del carbono	sp^3	sp^2	sp
Carácter *s* en enlaces C—H	25%	33%	50%
pK_a aproximado	62	45	26

Vea, por ejemplo, la distancia del enlace C—H y la fuerza del enlace. Recuerde que un electrón en un orbital 2*s* está, en promedio, más cerca del núcleo y sostenido con más fuerza que un electrón en un orbital 2*p*, de lo que resulta que un electrón en un orbital con más carácter *s* estará más cerca del núcleo y sostenido con más fuerza que un electrón en un orbital con menos carácter *s*. Por tanto, cuando un orbital *sp* del carbono se traslapa con un orbital 1*s* del hidrógeno para formar un enlace σ C—H, los electrones son sostenidos con más fuerza y el enlace es más fuerte y más corto que uno entre el hidrógeno y un carbono con hibridación sp^2. Un razonamiento similar sigue siendo válido para la distancia del enlace C—C más corta del acetileno comparada con el etileno, aunque aquí el enlace π adicional en el acetileno también es un factor que debe tomarse en cuenta.

El patrón se repite en alquinos superiores, como se muestra cuando se compara el propino con el propeno. Los enlaces con los carbonos con hibridación *sp* del propino son más cortos que los enlaces correspondientes con los carbonos con hibridación sp^2 del propeno.

$H—C{\equiv}C—CH_3$ (106 pm, 121 pm, 146 pm)

Propino

$H_2C{=}CH—CH_3$ (108 pm, 134 pm, 151 pm)

Propeno

Una forma fácil de seguirle la pista al efecto del carácter *s* del carbono es asociarlo con su electronegatividad. A medida que aumenta el carácter *s* del carbono, también lo hace la electronegatividad de ese carbono (los electrones en el enlace que implica ese orbital están más cerca del carbono). Los hidrógenos de los enlaces C—H se comportan como si estuvieran unidos a un carbono cada vez más electronegativo en la serie etano → etileno → acetileno.

PROBLEMA 9.3

¿Cómo cambian las distancias de enlace y las fuerzas de enlace con la electronegatividad en la serie NH_3, H_2O y HF?

La propiedad que más separa al acetileno del etano y el etileno es la acidez. Ésta puede explicarse, también, con base en la mayor electronegatividad del carbono con hibridación *sp* comparado con sp^3 y sp^2.

9.5 ACIDEZ DEL ACETILENO Y DE ALQUINOS TERMINALES

Los enlaces C—H de los hidrocarburos muestran poca tendencia a ionizarse, y los alcanos, los alquenos y los alquinos son todos ácidos muy débiles. La constante de disociación de acidez K_a para el metano, por ejemplo, es demasiado pequeña para medirse en forma directa pero se estima que es, aproximadamente, de 10^{-60} (pK_a 60).

$$CH_4 + H_2O \rightleftharpoons {}^{-}{:}CH_3 + H_3O^+$$

Metano (pK_a = 60) · Agua · Ion metiluro (un *carbanión*) · Ion hidronio (pK_a = −1.7)

La base conjugada de un hidrocarburo se llama **carbanión**. Es un anión en el que la carga negativa es llevada por el carbono. Debido a que se deriva de un ácido muy débil, un carbanión como $^{-}{:}CH_3$ es una base excepcionalmente fuerte.

Antibióticos enodiinos de origen natural y de “diseño”

En los inicios de la década de 1980, la investigación sobre el aislamiento de fármacos nuevos derivados de fuentes naturales identificó una familia de sustancias antibióticas inhibidoras de tumores caracterizadas por estructuras novedosas que contienen una unidad C≡C—C═C—C≡C como parte de un anillo de nueve o 10 miembros. Con un enlace doble y dos enlaces triples (*-eno* + *di-* + *-ine*), estos compuestos pronto se conocieron como antibióticos *enodiinos.* El miembro más simple de la clase es la *dinemicina A;* la mayoría de los otros enodiinos tienen estructuras aún más complicadas.

Los enodiinos representan una promesa importante como fármacos anticancerosos debido a su potencia y selectividad. No sólo inhiben el crecimiento celular, también tienen una tendencia mayor a actuar sobre células cancerosas que sobre células normales. El mecanismo por el cual los enodiinos actúan implica una química novedosa descrita en la sección 23.10, la cual es única para la unidad C≡C—C═C—C≡C y forma una especie que rompe el ADN y detiene el crecimiento del tumor.

La historia del desarrollo de fármacos se ha basado desde hace mucho en sustancias de origen natural. Con frecuencia, sin embargo, compuestos que podrían ser fármacos efectivos son producidos por plantas y microorganismos en cantidades tan pequeñas que su aislamiento de fuentes naturales es poco práctico. Si la estructura es relativamente simple, la síntesis química proporciona una fuente alternativa del fármaco, haciéndola más disponible a un precio menor. De igual importancia, la síntesis química, la modificación, o ambas, pueden mejorar la efectividad de un fármaco. Por ejemplo, basándose en el núcleo enodiino de la dinemicina A, el profesor Kyriacos C. Nicolaou y sus asociados en el Instituto de Investigación Scripps y en la Universidad de California en San Diego, han preparado un análogo más simple que es más potente y más selectivo que la dinemicina A. Es un “enodiino de diseño” ya que su estructura fue concebida con base en razonamientos químicos de modo que lleve a cabo su tarea bioquímica. El enodiino de diseño ofrece la ventaja adicional de ser más manejable para su síntesis a gran escala.

Dinemicina A

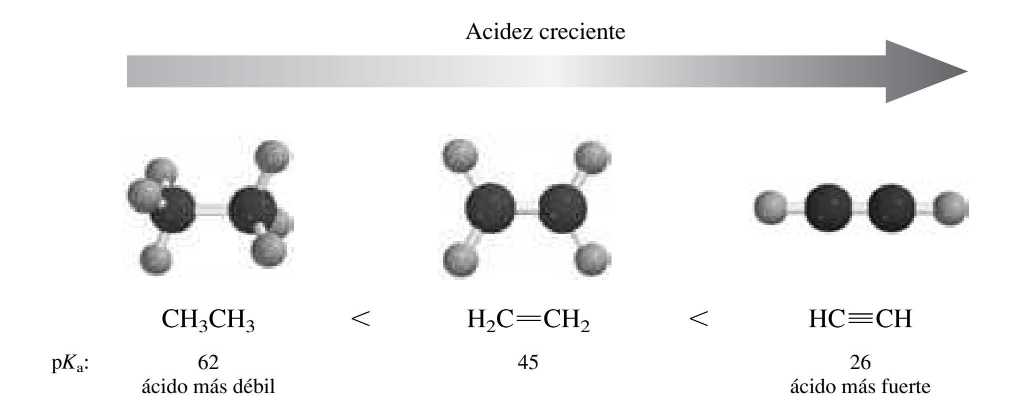
Enodiino “de diseño”

Como se vio en la sección 1.15, la capacidad de un átomo para llevar una carga negativa se relaciona con su electronegatividad. Tanto la electronegatividad de un átomo X como la acidez de H—X se incrementan a lo largo de una fila en la tabla periódica.

CH_4	$<$	NH_3	$<$	H_2O	$<$	HF
Metano		Amoniaco		Agua		Fluoruro de hidrógeno
$pK_a \approx 60$		36		15.7		3.1
(ácido más débil)						(ácido más fuerte)

Usando la relación de la sección anterior de que la electronegatividad efectiva del carbono en el enlace C—H aumenta con el carácter *s* ($sp^3 < sp^2 < sp$), el orden de acidez de los hi-

drocarburos se comporta en forma muy parecida a la serie precedente de metano, amoniaco, agua y fluoruro de hidrógeno.



La acidez aumenta a medida que el carbono se vuelve más electronegativo. La ionización del acetileno forma un anión en el que el par de electrones no compartido ocupa un orbital con 50% de carácter *s*.

$$H{-}C{\equiv}C{-}H + :\ddot{O}(H)_2 \rightleftharpoons H{-}C{\equiv}C:^{-} + H_3\overset{+}{O}:$$

Acetileno (pK_a = 26) — Agua — Ion acetilido (*sp*) — Ion hidronio (pK_a = −1.7)

En las correspondientes ionizaciones del etileno y el etano, el par no compartido ocupa un orbital con 33% (sp^2) y 25% (sp^3) de carácter *s*, respectivamente.

Los alquinos terminales (RC≡CH) se parecen al acetileno en acidez.

$$(CH_3)_3CC{\equiv}CH \qquad pK_a = 25.5$$

3,3-Dimetil-1-butino

Aunque el acetileno y los alquinos terminales son ácidos mucho más fuertes que otros hidrocarburos, debe recordarse, no obstante, que son ácidos muy débiles, mucho más débiles que el agua y los alcoholes, por ejemplo. El ion hidróxido es una base demasiado débil para convertir el acetileno en su anión en cantidades significativas. La posición del equilibrio descrita por la siguiente ecuación se encuentra claramente a la izquierda:

$$H{-}C{\equiv}C{-}H + {}^{-}:\ddot{O}H \rightleftharpoons H{-}C{\equiv}C:^{-} + H{-}\ddot{O}H$$

Acetileno (ácido más débil) pK_a = 26	Ion hidróxido (base más débil)	Ion acetilido (base más fuerte)	Agua (ácido más fuerte) pK_a = 15.7

Debido a que el acetileno es un ácido mucho más débil que el agua y los alcoholes, estas sustancias no son disolventes adecuados para reacciones que impliquen iones acetiluro. El acetiluro se convierte al instante en acetileno por transferencia de un protón de compuestos que contienen grupos —OH.

El ion *amida* es una base mucho más fuerte que el ion acetiluro y convierte el acetileno en su base conjugada en forma cuantitativa.

$$H{-}C{\equiv}C{-}H + {}^{-}:\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons H{-}C{\equiv}C:^{-} + H{-}\ddot{N}H_2$$

Acetileno (ácido más fuerte) pK_a = 26	Ion amida (base más fuerte)	Ion acetiluro (base más débil)	Amoniaco (ácido más débil) pK_a = 36

Las soluciones de acetiluro de sodio ($HC{\equiv}CNa$) pueden prepararse al agregar *amida de sodio* ($NaNH_2$) al acetileno en amoniaco líquido como disolvente. Los alquinos terminales reaccionan de manera similar para dar especies del tipo $RC{\equiv}CNa$.

PROBLEMA 9.4

Complete cada una de las siguientes ecuaciones para mostrar el ácido conjugado y la base conjugada formados por transferencia de un protón entre las especies indicadas. Use flechas curvas para mostrar el flujo de electrones y especifique si la posición del equilibrio se encuentra hacia el lado de los reactivos o de los productos.

a) $CH_3C{\equiv}CH + {}^{-}\!:\ddot{\underset{..}{O}}CH_3 \rightleftharpoons$

b) $HC{\equiv}CH + H_2\overset{-}{\ddot{C}}CH_3 \rightleftharpoons$

c) $H_2C{=}CH_2 + {}^{-}\!:\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons$

d) $CH_3C{\equiv}CCH_2OH + {}^{-}\!:\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La ecuación que representa la reacción ácido-base entre el propino y el ion metóxido es:

$$CH_3C{\equiv}C{-}H + {}^{-}\!:\ddot{\underset{..}{O}}CH_3 \rightleftharpoons CH_3C{\equiv}C\!:^{-} + H{-}\ddot{\underset{..}{O}}CH_3$$

Propino (ácido más débil) — Ion metóxido (base más débil) — Ion propinido (base más fuerte) — Metanol (ácido más fuerte)

Los alcoholes son ácidos más fuertes que el acetileno y, por tanto, la posición del equilibrio se encuentra hacia la izquierda. El ion metóxido no es una base lo bastante fuerte para eliminar un protón del acetileno.

Los aniones del acetileno y los alquinos terminales son nucleofílicos y reaccionan con halogenuros de metilo y halogenuros de alquilo primarios para formar enlaces carbono-carbono por sustitución nucleofílica. Algunas aplicaciones útiles de esta reacción se comentarán en la siguiente sección.

9.6 PREPARACIÓN DE ALQUINOS POR ALQUILACIÓN DEL ACETILENO Y DE ALQUINOS TERMINALES

La síntesis orgánica usa dos tipos de reacciones principales:

1. Reacciones de formación de enlaces carbono-carbono
2. Transformaciones de grupo funcional

Ambas estrategias se aplican a la preparación de alquinos. En esta sección se verá cómo preparar alquinos por reacciones de formación de enlaces carbono-carbono. Al unir grupos alquilo al acetileno, pueden prepararse alquinos más complejos.

$$H{-}C{\equiv}C{-}H \longrightarrow R{-}C{\equiv}C{-}H \longrightarrow R{-}C{\equiv}C{-}R'$$

Acetileno — Alquino monosustituido o terminal — Derivado disustituido del acetileno

Las reacciones que unen grupos alquilo a fragmentos moleculares se llaman reacciones de **alquilación**. Una forma en que se preparan los alquinos es por alquilación del acetileno.

La alquilación del acetileno implica una secuencia de dos operaciones separadas. En la primera, el acetileno es convertido en su base conjugada por tratamiento con amida de sodio.

$$HC{\equiv}CH + NaNH_2 \longrightarrow HC{\equiv}CNa + NH_3$$

Acetileno — Amida de sodio — Acetiluro de sodio — Amoniaco

A continuación, se agrega un halogenuro de alquilo (el *agente alquilante*) a la solución de acetiluro de sodio. El ion acetiluro actúa como un nucleófilo, desplazando el halogenuro del carbono y formando un nuevo enlace carbono-carbono. La sustitución ocurre por un mecanismo S_N2.

$$\underset{\text{Acetiluro de sodio}}{HC{\equiv}CNa} + \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} \longrightarrow \underset{\text{Alquino}}{HC{\equiv}CR} + \underset{\text{Halogenuro de sodio}}{NaX} \quad \text{pasando por} \quad HC{\equiv}C\overset{-}{:} \curvearrowright R{-}X$$

La secuencia sintética se lleva a cabo, por lo normal, en amoniaco líquido, éter dietílico o tetrahidrofurano como disolvente.

$$\underset{\text{Acetiluro de sodio}}{HC{\equiv}CNa} + \underset{\text{1-Bromobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} \xrightarrow{NH_3} \underset{\text{1-Hexino (70 a 77\%)}}{CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH}$$

Una secuencia análoga comenzando con alquinos terminales ($RC{\equiv}CH$) produce alquinos del tipo $RC{\equiv}CR'$.

$$\underset{\text{4-Metil-1-pentino}}{(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CH} \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} (CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CNa \xrightarrow{CH_3Br} \underset{\text{5-Metil-2-hexino (81\%)}}{(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CCH_3}$$

La dialquilación de acetileno puede lograrse al llevar a cabo la secuencia dos veces.

$$\underset{\text{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} \underset{\text{1-Butino}}{HC{\equiv}CCH_2CH_3} \xrightarrow[\text{2. } CH_3Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} \underset{\text{2-Pentino (81\%)}}{CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3}$$

Como en otras reacciones de sustitución nucleofílica, los *p*-toluenosulfonatos de alquilo pueden usarse en lugar de los halogenuros de alquilo.

PROBLEMA 9.5

Proponga síntesis eficientes de cada uno de los siguientes alquinos a partir de acetileno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario:

a) 1-Heptino

b) 2-Heptino

c) 3-Heptino

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Un examen de la fórmula estructural del 1-heptino revela que tiene un grupo pentilo unido a la unidad de acetileno. La alquilación del acetileno, por medio de su anión, con un halogenuro de pentilo es una ruta sintética adecuada para el 1-heptino.

$$\underset{\text{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} \underset{\text{Acetiluro de sodio}}{HC{\equiv}CNa} \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Br} \underset{\text{1-Heptino}}{HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3}$$

La limitación principal para esta reacción es que se obtienen rendimientos sintéticamente aceptables sólo con halogenuros de metilo y halogenuros de alquilo primarios. Los aniones acetiluro son muy básicos, mucho más básicos que el hidróxido, por ejemplo, y reaccionan con los halogenuros de alquilo secundarios y terciarios por eliminación.

$$\underset{\text{Acetiluro}}{HC{\equiv}C\overset{-}{:}} \curvearrowright \underset{\text{Bromuro de \textit{ter}-butilo}}{H{-}CH_2{-}\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}{-}Br} \xrightarrow{E2} \underset{\text{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} + \underset{\text{2-Metilpropeno}}{H_2C{=}C(CH_3)_2} + \underset{\text{Bromuro}}{Br^-}$$

La ruta de sustitución S_N2 deseada sólo se observa con halogenuros de metilo y halogenuros de alquilo primarios.

PROBLEMA 9.6

¿Cuáles de los alquinos de fórmula molecular C_5H_8 pueden prepararse con buen rendimiento por alquilación o dialquilación del acetileno? Explique por qué la preparación de los otros isómeros C_5H_8 no sería práctica.

Una segunda estrategia para la síntesis de alquinos, que implica reacciones de transformación de grupo funcional, se describe en la siguiente sección.

9.7 PREPARACIÓN DE ALQUINOS POR REACCIONES DE ELIMINACIÓN

Del mismo modo en que es posible preparar alquenos por deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, así pueden prepararse alquinos por una *deshidrohalogenación doble* de dihaloalcanos. El dihalogenuro puede ser un **dihalogenuro geminal**, uno en el que ambos halógenos están en el mismo carbono, o puede ser un **dihalogenuro vecinal**, uno en el que los halógenos están en carbonos adyacentes.

Deshidrohalogenación doble de un dihalogenuro geminal

$$R{-}CH_2{-}CX_2{-}R' + 2NaNH_2 \longrightarrow R{-}C{\equiv}C{-}R' + 2NH_3 + 2NaX$$

Dihalogenuro geminal — Amida de sodio — Alquino — Amoniaco — Halogenuro de sodio

Deshidrohalogenación doble de un dihalogenuro vecinal

$$R{-}CHX{-}CHX{-}R' + 2NaNH_2 \longrightarrow R{-}C{\equiv}C{-}R' + 2NH_3 + 2NaX$$

Dihalogenuro vecinal — Amida de sodio — Alquino — Amoniaco — Halogenuro de sodio

Las aplicaciones más frecuentes de estos procedimientos se encuentran en la preparación de alquinos terminales. Debido a que el producto alquino terminal es lo bastante ácido para transferir un protón al anión amida, se requiere un equivalente de la base, además de los dos equivalentes requeridos para la deshidrohalogenación doble. Agregar agua o ácido después que la reacción está completa convierte la sal de sodio en el alquino correspondiente.

Deshidrohalogenación doble de un dihalogenuro geminal

$$(CH_3)_3CCH_2CHCl_2 \xrightarrow[NH_3]{3NaNH_2} (CH_3)_3CC{\equiv}CNa \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_3CC{\equiv}CH$$

1,1-Dicloro-3,3-dimetilbutano — Sal de sodio del alquino (no aislado) — 3,3-Dimetil-1-butino (56 a 60%)

Deshidrohalogenación doble de un dihalogenuro vecinal

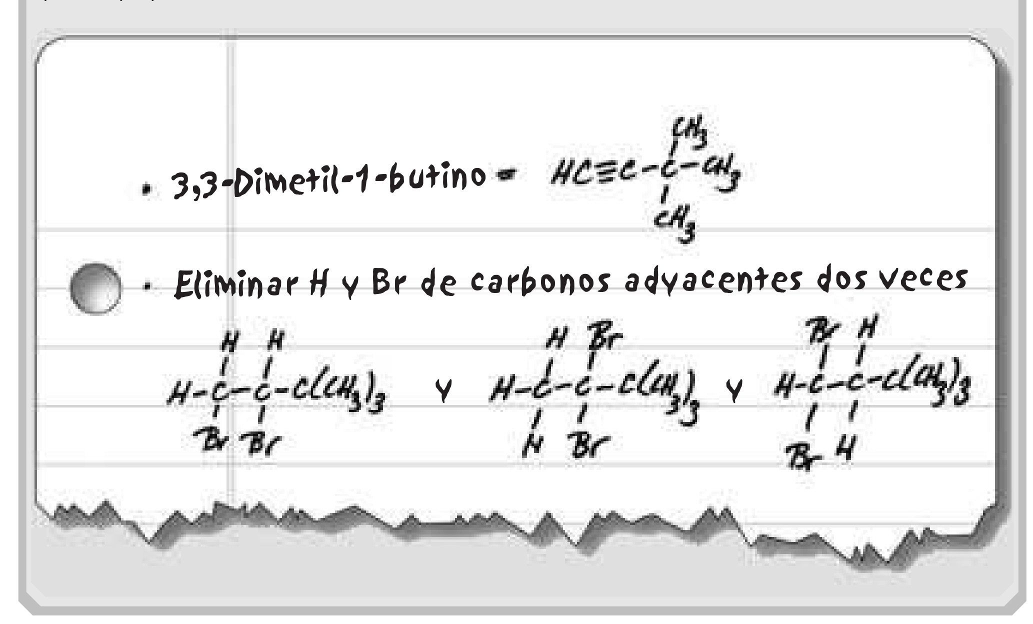
$$CH_3(CH_2)_7CHBrCH_2Br \xrightarrow[NH_3]{3NaNH_2} CH_3(CH_2)_7C{\equiv}CNa \xrightarrow{H_2O} CH_3(CH_2)_7C{\equiv}CH$$

1,2-Dibromodecano — Sal de sodio del alquino (no aislado) — 1-Decino (54%)

La deshidrohalogenación doble para formar alquinos terminales también puede llevarse a cabo al calentar dihalogenuros geminales y dihalogenuros vecinales con *ter*-butóxido de potasio en dimetil sulfóxido.

PROBLEMA 9.7

Dé las estructuras de tres dibromuros isoméricos que se podrían usar como materiales iniciales para la preparación de 3,3-dimetil-1-butino.



Debido a que los dihalogenuros vecinales se preparan por adición de cloro o bromo a alquenos (sección 6.15), los alquenos, en especial los alquenos terminales, pueden servir como materias primas para la preparación de alquinos, como se muestra en el siguiente ejemplo:

$$(CH_3)_2CHCH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} (CH_3)_2CHCH(Br)CH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} (CH_3)_2CHC{\equiv}CH$$

3-Metil-1-buteno — 1,2-Dibromo-3-metilbutano — 3-Metil-1-butino (52%)

PROBLEMA 9.8

Muestre, escribiendo una serie de ecuaciones apropiadas, cómo podría preparar propino a partir de cada uno de los siguientes compuestos como materias primas. Puede usar cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a) 2-Propanol
b) 1-Propanol
c) Bromuro de isopropilo
d) 1,1-Dicloroetano
e) Alcohol etílico

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Debido a que se sabe que se puede convertir el propeno en propino por la secuencia de reacciones

$$CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} CH_3CH(Br)CH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} CH_3C{\equiv}CH$$

Propeno — 1,2-Dibromopropano — Propino

todo lo que resta para completar la descripción de la síntesis es mostrar la preparación de propeno a partir de 2-propanol. La deshidratación catalizada por ácido es adecuada.

$$(CH_3)_2CHOH \xrightarrow[calor]{H_2SO_4} CH_3CH{=}CH_2$$

2-Propanol — Propeno

9.8 REACCIONES DE ALQUINOS

Ya se ha comentado una propiedad química importante de los alquinos, la acidez del acetileno y los alquinos terminales. En las secciones restantes de este capítulo se explorarán otras diversas reacciones de los alquinos. La mayor parte de ellas serán similares a las reacciones de los alquenos. Como los alquenos, los alquinos experimentan reacciones de adición. Se comenzará con una reacción que es muy conocida por el estudio que se ha hecho de los alquenos, a saber, la hidrogenación catalítica.

9.9 HIDROGENACIÓN DE ALQUINOS

Las condiciones para la hidrogenación de alquinos son similares a las empleadas para alquenos. En presencia de platino, paladio, níquel o rodio finamente divididos, se agregan dos equivalentes molares de hidrógeno al enlace triple de un alquino para formar un alcano.

$$\underset{\text{Alquino}}{RC\equiv CR'} + \underset{\text{Hidrógeno}}{2H_2} \xrightarrow{\text{Pt, Pd, Ni o Rh}} \underset{\text{Alcano}}{RCH_2CH_2R'}$$

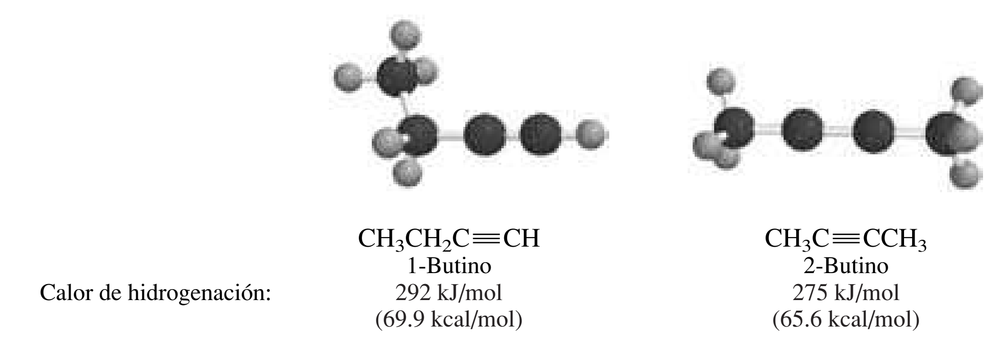
$$\underset{\text{4-Metil-1-hexino}}{CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2C\equiv CH} + \underset{\text{Hidrógeno}}{2H_2} \xrightarrow{\text{Ni}} \underset{\text{3-Metilhexano (77\%)}}{CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3}$$

PROBLEMA 9.9

Escriba una serie de ecuaciones que muestre cómo podría preparar octano a partir de acetileno y cualquier reactivo orgánico e inorgánico necesario.

El calor de hidrogenación de un alquino es mayor que el doble del calor de hidrogenación de un alqueno. Cuando se adicionan dos moles de hidrógeno a un alquino, la adición del primer mol (enlace triple → enlace doble) es más exotérmica que la segunda (enlace doble → enlace simple).

Los sustituyentes afectan los calores de hidrogenación de los alquinos en la misma forma en que afectan a los alquenos. Compare los calores de hidrogenación del 1-butino y el 2-butino, los cuales forman butano al adicionar dos moles de H_2.



	$CH_3CH_2C\equiv CH$	$CH_3C\equiv CCH_3$
	1-Butino	2-Butino
Calor de hidrogenación:	292 kJ/mol (69.9 kcal/mol)	275 kJ/mol (65.6 kcal/mol)

El enlace triple interno del 2-butino es estabilizado con relación al enlace triple terminal del 1-butino. Los grupos alquilo liberan electrones al carbono con hibridación *sp*, estabilizando el alquino y disminuyendo el calor de hidrogenación.

Como la hidrogenación de alquenos, la hidrogenación de alquinos es una adición sin; los alquenos cis son intermediarios en la hidrogenación de alquinos a alcanos.

$$\underset{\text{Alquino}}{RC\equiv CR'} \xrightarrow[\text{catalizador}]{H_2} \underset{\text{Alqueno } cis}{(R)(H)C{=}C(R')(H)} \xrightarrow[\text{catalizador}]{H_2} \underset{\text{Alcano}}{RCH_2CH_2R'}$$

El hecho de que los alquenos cis sean intermediarios en la hidrogenación de alquinos sugiere que la hidrogenación parcial de un alquino proporcionaría un método para preparar:

1. Alquenos a partir de alquinos y
2. Alquenos cis libres de sus estereoisómeros trans

La estructura de la quinolina se muestra en la página 469. En las ecuaciones subsiguientes, sólo se usará el término *Pd de Lindlar* para representar todos los componentes del catalizador de Lindlar.

Ambos objetivos se cumplen con catalizadores especiales para la hidrogenación. El que se usa con más frecuencia es el **catalizador de Lindlar**, una combinación de paladio en carbonato de calcio a la que se ha agregado acetato de plomo y quinolina. El acetato de plomo y la quinolina desactivan de manera parcial ("envenenan") el catalizador, haciéndolo un mal catalizador para la hidrogenación de alquenos mientras conserva su capacidad para catalizar la adición de H_2 al enlace triple.

1-Etinilciclohexanol + H_2 (Hidrógeno) $\xrightarrow[\text{acetato de plomo, quinolina}]{Pd/CaCO_3}$ 1-Vinilciclohexanol (90 a 95%)

La hidrogenación de alquinos con enlaces triples internos forma alquenos cis.

$$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C(CH_2)_3CH_3 \xrightarrow[\text{Pd de Lindlar}]{H_2} \underset{H}{\overset{CH_3(CH_2)_3}{}}C{=}C\underset{H}{\overset{(CH_2)_3CH_3}{}}$$

5-Decino → *cis*-5-Deceno (87%)

PROBLEMA 9.10

Escriba una serie de ecuaciones que muestren cómo preparar *cis*-5-deceno a partir de acetileno y 1-bromobutano como fuente de todos sus carbonos, usando cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario. (*Sugerencia:* Puede resultar útil repasar la sección 9.6.)

La hidrogenación de alquinos a alquenos usando el catalizador de Lindlar es atractiva, debido a que evita las cuestiones de regioselectividad y estereoselectividad que acompañan a la deshidratación de alcoholes y a la deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo. En términos de regioselectividad, la posición del enlace doble nunca está en duda, aparece en la cadena de carbono exactamente en el mismo lugar donde estaba el enlace triple. En términos de estereoselectividad, sólo se forma el alqueno cis. Recuerde que, normalmente, la deshidratación y la deshidrohalogenación forman una mezcla cis-trans en la que el isómero cis es el producto menor.

En la siguiente sección se verá otro método para convertir alquinos en alquenos. Las condiciones de reacción son muy diferentes de las de la hidrogenación de Lindlar. Lo mismo sucede con la estereoquímica.

9.10 REDUCCIÓN DE ALQUINOS CON METAL-AMONIACO

Una alternativa útil en la hidrogenación catalítica parcial para convertir alquinos en alquenos es la reducción por un metal del Grupo 1 (litio, sodio o potasio) en amoniaco líquido. La característica única de la reducción metal-amoniaco es que convierte los alquinos en alquenos trans, mientras la hidrogenación catalítica produce alquenos cis. Por tanto, a partir del mismo

alquino se puede preparar ya sea un alqueno cis o uno trans al elegir las condiciones de reacción apropiadas.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 \xrightarrow[NH_3]{Na} \text{(CH}_3\text{CH}_2\text{)(H)C=C(H)(CH}_2\text{CH}_3\text{)}$$

3-Hexino — *trans*-3-Hexeno (82%)

PROBLEMA 9.11

Sugiera una síntesis eficiente de *trans*-2-hepteno a partir de propino y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

La estereoquímica de la reducción de alquinos con metal-amoniaco difiere de la hidrogenación catalítica debido a que los mecanismos de las dos reacciones son diferentes. El mecanismo de hidrogenación de alquinos es similar al de la hidrogenación catalítica de alquenos (secciones 6.1-6.3). La reducción de alquinos con metal-amoniaco se presenta en el mecanismo 9.1.

El mecanismo incluye dos transferencias de un solo electrón (pasos 1 y 3) y dos transferencias de protón (pasos 2 y 4). La evidencia experimental indica que el paso 2 es determinan-

MECANISMO 9.1 Reducción de un alquino con sodio-amoniaco

Reacción total

$$RC{\equiv}CR' + 2Na + 2NH_3 \longrightarrow RCH{=}CHR' + 2NaNH_2$$

Alquino — Sodio — Amoniaco — Alqueno trans — Amida de sodio

Paso 1: Transferencia de un electrón del sodio al alquino. El producto es un anión radical.

$$RC{\equiv}CR' + \cdot Na \longrightarrow R\dot{C}{=}\ddot{C}^{-}R' + Na^+$$

Alquino — Sodio — Anión radical — Ion sodio

Paso 2: El anión radical es una base fuerte y sustrae un protón del amoniaco.

$$R\dot{C}{=}\ddot{C}^{-}R' + H{-}\ddot{N}H_2 \longrightarrow R\dot{C}{=}CHR' + {}^{-}{:}\ddot{N}H_2$$

Anión radical — Amoniaco — Radical alquenilo — Ion amida

Paso 3: Transferencia de un electrón al radical alquenilo.

$$R\dot{C}{=}CHR' + \cdot Na \longrightarrow R\ddot{C}^{-}{=}CHR' + Na^+$$

Radical alquenilo — Sodio — Anión alquenilo — Ion sodio

Paso 4: La transferencia de un protón del amoniaco convierte el ion alquenilo en un alqueno.

$$H_2\ddot{N}{-}H + R\ddot{C}^{-}{=}CHR' \longrightarrow RCH{=}CHR' + H_2\ddot{N}{:}^{-}$$

Amoniaco — Anión alquenilo — Alqueno — Ion amida

te de la velocidad, y se cree que la estereoquímica trans observada refleja la distribución de los dos radicales alquenilo estereoisoméricos intermediarios formados en este paso.

Radical (*Z*)-alquenilo (menos estable)   Radical (*E*)-alquenilo (más estable)

El radical (*E*)-alquenilo, más estable, en el que los grupos alquilo R y R′ son trans entre sí, se forma más rápido que su estereoisómero *Z*. Los pasos 3 y 4 siguientes son rápidos, y la distribución del producto es determinada por la proporción *E-Z* de los radicales producidos en el paso 2.

9.11 ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A ALQUINOS

Los alquinos reaccionan con muchos de los mismos reactivos electrofílicos que se adicionan al enlace doble carbono-carbono de los alquenos. Los halogenuros de hidrógeno, por ejemplo, se adicionan a los alquinos para formar halogenuros de alquenilo.

$$RC{\equiv}CR' + HX \longrightarrow RCH{=}CR'(X)$$

Alquino   Halogenuro de hidrógeno   Halogenuro de alquenilo

La regioselectividad de la adición sigue la regla de Markovnikov. Un protón se adiciona al carbono que tiene el mayor número de hidrógenos, y el halogenuro se adiciona al carbono con menos hidrógenos.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH + HBr \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2C(Br){=}CH_2$$

1-Hexino   Bromuro de hidrógeno   2-Bromo-1-hexeno (60%)

Cuando se formula un mecanismo para la reacción de alquinos con halogenuros de hidrógeno, podría proponerse un proceso análogo al de la adición electrofílica a alquenos en los que el primer paso es la formación de un carbocatión y es determinante de la velocidad. El segundo paso de acuerdo con dicho mecanismo sería la captura nucleofílica del carbocatión por un ion halogenuro.

$$RC{\equiv}CH + H{-}\ddot{X}: \xrightarrow{\text{lento}} R\overset{+}{C}{=}CH_2 + :\ddot{X}:^- \xrightarrow{\text{rápido}} RC(:\ddot{X}:){=}CH_2$$

Alquino   Halogenuro de hidrógeno   Catión alquenilo   Ion halogenuro   Halogenuro de alquenilo

La evidencia de una variedad de fuentes, sin embargo, indica que los cationes alquenilo (también llamados *cationes vinílicos*) son mucho menos estables que los cationes alquilo simples, y se ha cuestionado su participación en estas adiciones. Por ejemplo, aunque la adición electrofílica de los halogenuros de hidrógeno a alquinos ocurre más despacio que las correspondientes adiciones a alquenos, la diferencia no es tan grande como sugeriría la diferencia en las estabilidades de los carbocationes.

Además, los estudios cinéticos revelan que la adición electrofílica de halogenuros de hidrógeno a alquinos sigue una ley de velocidad que es de tercer orden, en general, y de segundo en el halogenuro de hidrógeno.

$$\text{Velocidad} = k[\text{alquino}][\text{HX}]^2$$

$$H-\ddot{X}: + RC\equiv CH + H-\ddot{X}: \longrightarrow RC(X)=CH_2 + HX \quad \text{pasando por:} \quad H\text{---}X^{\delta-} \cdots RC\equiv CH \cdots {}^{\delta+}H\text{---}X$$

a) *b*)

FIGURA 9.5 *a*) Notación con flechas curvas y *b*) estado de transición para la adición electrofílica de un halogenuro de hidrógeno HX a un alquino por el mecanismo Ad_E3.

Esta dependencia de velocidad de tercer orden sugiere un estado de transición que implica dos moléculas del halogenuro de hidrógeno y una del alquino. La figura 9.5 describe un proceso termolecular de un paso, usando flechas curvas para mostrar el flujo de electrones y líneas punteadas para indicar los enlaces que se están formando y rompiendo en el estado de transición. Este mecanismo, llamado *Ad_E3* por *adición electrofílica termolecular,* evita la formación de un catión alquenilo intermediario muy inestable planteando la participación nucleofílica del halógeno en una etapa anterior. No obstante, debido a que se observa la regla de Markovnikov, parece probable que se desarrolle algún grado de carácter positivo en el carbono que controle la regioselectividad de la adición.

Para una exposición más amplia de este tema, vea el artículo "The Electrophilic Addition to Alkynes" en la edición de noviembre de 1993 del *Journal of Chemical Education* (p. 873). Aparecen comentarios adicionales en el ejemplar de noviembre de 1996.

En presencia de halogenuro de hidrógeno en exceso, se forman dihalogenuros geminales por la adición secuencial de dos moléculas de halogenuro de hidrógeno al enlace triple carbono-carbono.

$$\underset{\text{Alquino}}{RC\equiv CR'} + \xrightarrow{HX} \underset{\text{Halogenuro de alquenilo}}{RCH=CR'(X)} \xrightarrow{HX} \underset{\text{Dihalogenuro geminal}}{RCH_2CR'X_2}$$

El segundo mol de halogenuro de hidrógeno se adiciona al halogenuro de alquenilo formado inicialmente de acuerdo con la regla de Markovnikov. En general, ambos protones se unen al mismo carbono y ambos halógenos al carbono adyacente.

$$\underset{\text{3-Hexino}}{CH_3CH_2C\equiv CCH_2CH_3} + \underset{\text{Fluoruro de hidrógeno}}{2HF} \longrightarrow \underset{\text{3,3-Difluorohexano (76\%)}}{CH_3CH_2CH_2CF_2CH_2CH_3}$$

PROBLEMA 9.12

Escriba una serie de ecuaciones que muestren cómo preparar 1,1-dicloroetano a partir de

a) Etileno
b) Cloruro de vinilo ($H_2C=CHCl$)
c) 1,1-Dibromoetano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Razonando en modo inverso, se reconoce al 1,1-dicloroetano como el producto de la adición de dos moléculas de cloruro de hidrógeno a acetileno. Por tanto, la síntesis requiere convertir el etileno en acetileno como un paso clave. Como se describió en la sección 9.7, esto puede lograrse por conversión de etileno en un dihalogenuro vecinal, seguido por una deshidrohalogenación doble. Una síntesis adecuada basada en este análisis es como se muestra a continuación:

$$\underset{\text{Etileno}}{H_2C=CH_2} \xrightarrow{Br_2} \underset{\text{1,2-Dibromoetano}}{BrCH_2CH_2Br} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } NaNH_2} \underset{\text{Acetileno}}{HC\equiv CH} \xrightarrow{2HCl} \underset{\text{1,1-Dicloroetano}}{CH_3CHCl_2}$$

El bromuro de hidrógeno (pero no el cloruro de hidrógeno ni el yoduro de hidrógeno) se adiciona a los alquinos por un mecanismo de radicales libres cuando en la mezcla de reacción están presentes peróxidos. Como en la adición por radicales libres del bromuro de hidrógeno a alquenos (sección 6.8), se observa una regioselectividad opuesta a la regla de Markovnikov.

$$\underset{\text{1-Hexino}}{CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{HBr} \xrightarrow{\text{peróxidos}} \underset{\text{1-Bromo-1-hexeno (79\%)}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CHBr}$$

9.12 HIDRATACIÓN DE ALQUINOS

Por analogía con la hidratación de alquenos, se espera que la hidratación de un alquino produzca un alcohol. La clase de alcohol, sin embargo, sería de un tipo especial, uno en el que el grupo hidroxilo es un sustituyente en un enlace doble carbono-carbono. Este tipo de alcohol se llama **enol** (el sufijo *-eno* del enlace doble más el sufijo *-ol* de alcohol). Una propiedad importante de los enoles es su isomerización rápida a aldehídos o cetonas bajo las condiciones de su formación.

$$\underset{\text{Alquino}}{RC{\equiv}CR'} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \xrightarrow{\text{lento}} \underset{\substack{\text{Enol}\\ \text{(no aislado)}}}{RCH{=}C(OH)R'} \xrightarrow{\text{rápido}} \underset{\substack{R' = \text{H; aldehído}\\ R' = \text{alquilo; cetona}}}{RCH_2C({=}O)R'}$$

El aldehído o cetona se llama forma **cetónica** y el equilibro ceto $\leftrightarrows$ enol se conoce como *isomerismo ceto-enol* o *tautomerismo ceto-enol*. Los **tautómeros** son isómeros constitucionales que se equilibran por la migración de un átomo o grupo, y su equilibrio se llama **tautomerismo**. El isomerismo ceto-enol implica la secuencia de transferencias de protones mostrada en el mecanismo 9.2.

El primer paso, la protonación del enlace doble del enol, es análogo a la protonación del enlace doble de un alqueno. Sin embargo, tiene lugar con mucha más facilidad, debido a que el carbocatión formado en este paso está estabilizado por resonancia, que implica la deslocalización de un par solitario del oxígeno.

$$H_3O^+ + RCH{=}C(\ddot{O}H)R_2 \rightleftharpoons \underset{A}{RCH_2{-}\overset{+}{C}(\ddot{O}H)R_2} \longleftrightarrow \underset{B}{RCH_2{-}CR_2{=}\overset{+}{\ddot{O}}H}$$

De las dos formas de resonancia A y B, A sólo tiene seis electrones alrededor de su carbono con carga positiva. B satisface la regla del octeto tanto para el carbono como para el oxígeno. Es más estable que A y más estable que un carbocatión formado por la protonación de un alqueno típico.

PROBLEMA 9.13

Dé la estructura del enol formado por la hidratación del 2-butino y escriba una serie de ecuaciones que muestren su conversión en su isómero cetónico correspondiente.

En general, las cetonas son más estables que sus precursores enoles y son los productos aislados en realidad cuando los alquinos experimentan hidratación catalizada por ácidos. El

MECANISMO 9.2 Conversión de un enol a una cetona

Reacción total:

$$\mathrm{RCH{=}C(OH)R'} \longrightarrow \mathrm{RCH_2{-}C(=O)R'}$$

Enol → Cetona (aldehído si R′=H)

Paso 1: El enol se forma en solución ácida acuosa. El primer paso de su transformación en una cetona es la transferencia de un protón al enlace doble carbono-carbono.

$$\mathrm{H_3O^+} + \mathrm{RCH{=}C(\ddot{O}H)R'} \rightleftharpoons \mathrm{H_2\ddot{O}} + \mathrm{RCH_2{-}\overset{+}{C}(\ddot{O}H)R'}$$

Ion hidronio, Enol, Agua, Carbocatión

Paso 2: El carbocatión transfiere un protón de oxígeno a una molécula de agua, formando una cetona.

$$\mathrm{RCH_2{-}\overset{+}{C}(\ddot{O}{-}H)R'} + \mathrm{H_2\ddot{O}} \longrightarrow \mathrm{RCH_2C(=\ddot{O})R'} + \mathrm{H{-}\overset{+}{O}H_2}$$

Carbocatión, Agua, Cetona, Ion hidronio

método estándar para la hidratación de alquinos emplea ácido sulfúrico acuoso como el medio de reacción y sulfato de mercurio(II) u óxido de mercurio(II) como catalizador.

$$\mathrm{CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3} + \mathrm{H_2O} \xrightarrow{\mathrm{H^+,\ Hg^{2+}}} \mathrm{CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3}$$

4-Octino → 4-Octanona (89%)

La hidratación de alquinos sigue la regla de Markovnikov; los alquinos terminales producen cetonas metilsustituidas.

$$\mathrm{HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3} + \mathrm{H_2O} \xrightarrow[\mathrm{HgSO_4}]{\mathrm{H_2SO_4}} \mathrm{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3}$$

1-Octino → 2-Octanona (91%)

PROBLEMA 9.14

Muestre mediante una serie de ecuaciones cómo se puede preparar 2-octanona a partir de acetileno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario. ¿Cómo podría preparar 4-octanona?

Debido a la regioselectividad de la hidratación de los alquinos, el acetileno es el único alquino estructuralmente capaz de producir un aldehído bajo estas condiciones.

$$HC{\equiv}CH + H_2O \longrightarrow H_2C{=}CHOH \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Acetileno — Agua — Alcohol vinílico (no aislado) — Acetaldehído

La síntesis industrial de acetaldehído a partir de etileno se muestra en la página 654.

En otro tiempo el acetaldehído se preparaba a escala industrial por este método. Los métodos modernos implican la oxidación directa del etileno y son más económicos.

9.13 ADICIÓN DE HALÓGENOS A ALQUINOS

Los alquinos reaccionan con cloro y bromo para formar tetrahaloalcanos. Dos moléculas del halógeno se adicionan al enlace triple.

$$RC{\equiv}CR' + 2X_2 \longrightarrow RCX_2{-}CX_2R'$$

Alquino — Halógeno (cloro o bromo) — Tetrahaloalcano

$$CH_3C{\equiv}CH + 2Cl_2 \longrightarrow CH_3CCl_2CHCl_2$$

Propino — Cloro — 1,1,2,2-Tetracloropropano (63%)

Un dihaloalqueno es un intermediario y es el producto aislado cuando el alquino y el halógeno están presentes en cantidades equimolares. La estereoquímica de la adición es anti.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 + Br_2 \longrightarrow (CH_3CH_2)(Br)C{=}C(Br)(CH_2CH_3)$$

3-Hexino — Bromo — (*E*)-3,4-Dibromo-3-hexeno (90%)

9.14 OZONÓLISIS DE ALQUINOS

Los ácidos carboxílicos se producen cuando los alquinos son sometidos a ozonólisis.

$$RC{\equiv}CR' \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ O_3} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

Recuerde que cuando se forma ácido carbónico como un producto de reacción, se disocia a dióxido de carbono y agua.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ O_3} CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2H + HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

1-Hexino — Ácido pentanoico (51%) — Ácido carbónico

En algunas ocasiones se usa la ozonólisis como una herramienta en la determinación de la estructura. Al identificar los ácidos carboxílicos producidos se puede deducir la estructura del alquino. Sin embargo, como con muchos otros métodos químicos de determinación de estructuras, ha sido reemplazado por métodos espectroscópicos.

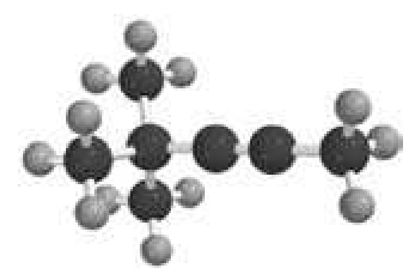
PROBLEMA 9.15

Un cierto hidrocarburo tenía la fórmula molecular $C_{16}H_{26}$ y contenía dos enlaces triples. La ozonólisis produjo $CH_3(CH_2)_4CO_2H$ y $HO_2CCH_2CH_2CO_2H$ como los únicos productos. Sugiera una estructura razonable para este hidrocarburo.

9.15 RESUMEN

Sección 9.1 Los **alquinos** son hidrocarburos que contienen un *enlace triple* carbono-carbono. Los alquinos simples que no tienen otros grupos funcionales o anillos tienen la fórmula general C_nH_{2n-2}. El acetileno es el alquino más simple.

Sección 9.2 Los alquinos se nombran en forma muy parecida a los alquenos, usando el sufijo *-ino* en lugar de *-eno*.

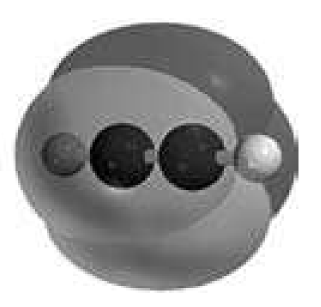


4,4-Dimetil-2-pentino

Sección 9.3 Las propiedades físicas (punto de ebullición, solubilidad en agua, momento dipolar) de los alquinos son semejantes a las de los alcanos y los alquenos.

Sección 9.4 El acetileno es lineal y los alquinos tienen una geometría lineal en sus unidades X—C≡C—Y. El enlace triple carbono-carbono en los alquinos está compuesto por un componente σ y dos componentes π.





Los carbonos en enlace triple tienen hibridación *sp*. El componente σ del enlace triple contiene dos electrones en un orbital generado por el traslape de orbitales híbridos *sp* de carbonos adyacentes. Cada uno de estos carbonos también tiene dos orbitales 2*p*, los cuales se traslapan en pares a modo de formar dos orbitales π, cada uno de los cuales contiene dos electrones.

TABLA 9.2 Preparación de alquinos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Alquilación de acetileno y alquinos terminales (sección 9.6) La acidez del acetileno y de los alquinos terminales les permite ser convertidos en sus bases conjugadas por tratamiento con amida de sodio. Estos aniones son buenos nucleófilos y reaccionan con halogenuros de metilo y halogenuros de alquilo primarios para formar enlaces carbono-carbono. Los halogenuros de alquilo secundarios y terciarios no pueden usarse, porque sólo forman, bajo estas condiciones, productos de eliminación.	$RC{\equiv}CH + NaNH_2 \longrightarrow RC{\equiv}CNa + NH_3$ Alquino; Amida de sodio; Alquinuro de sodio; Amoniaco $RC{\equiv}CNa + R'CH_2X \longrightarrow RC{\equiv}CCH_2R' + NaX$ Alquinuro de sodio; Halogenuro de alquilo primario; Alquino; Halogenuro de sodio $(CH_3)_3CC{\equiv}CH \xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} (CH_3)_3CC{\equiv}CCH_3$ 3,3-Dimetil-1-butino; 4,4-Dimetil-2-pentino (96%)
Deshidrohalogenación doble de dihalogenuros geminales (sección 9.7) Una reacción de eliminación E2 de un dihalogenuro geminal produce un halogenuro de alquenilo. Si se usa una base lo bastante fuerte, amida de sodio, por ejemplo, al primero sigue un segundo paso de eliminación y el halogenuro de alquenilo es convertido en un alquino.	$RCH_2CX_2R' + 2NaNH_2 \longrightarrow RC{\equiv}CR' + 2NaX$ (H, H en el primer carbono; X, X en el segundo) Dihalogenuro geminal; Amida de sodio; Alquino; Halogenuro de sodio $(CH_3)_3CCH_2CHCl_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ 3NaNH_2,\ NH_3} (CH_3)_3CC{\equiv}CH$ 1,1-Dicloro-3,3-dimetilbutano; 3,3-Dimetil-1-butino (56 a 60%)
Deshidrohalogenación doble de dihalogenuros vecinales (sección 9.7) Los dihalogenuros en que los halógenos están en carbonos adyacentes experimentan dos procesos de eliminación análogos a los de los dihalogenuros geminales.	$RCHXCHXR' + 2NaNH_2 \longrightarrow RC{\equiv}CR' + 2NaX$ (H, X en cada carbono) Dihalogenuro vecinal; Amida de sodio; Alquino; Halogenuro de sodio $CH_3CH_2CHBrCH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ 3NaNH_2,\ NH_3} CH_3CH_2C{\equiv}CH$ 1,2-Dibromobutano; 1-Butino (78 a 85%)

Sección 9.5 El acetileno y los alquinos terminales son más *ácidos* que otros hidrocarburos. Tienen valores de pK_a de aproximadamente 26, comparados con alrededor de 45 para los alquenos y alrededor de 60 para los alcanos. La amida de sodio es una base lo bastante fuerte para eliminar un protón del acetileno o de un alquino terminal, pero el hidróxido de sodio no lo es.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CH + NaNH_2 \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}CNa + NH_3$$

1-Butino; Amida de sodio; 1-Butinido de sodio; Amoniaco

Secciones 9.6 a 9.7 En la tabla 9.2 se resumen los métodos para preparar alquinos.

Sección 9.8 Como los alquenos, los alquinos experimentan reacciones de adición.

TABLA 9.3 Conversión de alquinos a alquenos y alcanos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Hidrogenación de alquinos a alcanos (sección 9.9) Los alquinos son hidrogenados por completo, produciendo alcanos, en presencia de los catalizadores metálicos usuales para hidrogenación.	$RC\equiv CR' + 2H_2 \xrightarrow{\text{catalizador metálico}} RCH_2CH_2R'$ (Alquino, Hidrógeno, Alcano) Ciclodecino $\xrightarrow{2H_2,\ Pt}$ Ciclodecano (71%)
Hidrogenación de alquinos a alquenos (sección 9.9) La hidrogenación de alquinos puede ser detenida en la etapa del alqueno usando catalizadores especiales. El paladio de Lindlar es el catalizador metálico empleado con más frecuencia. La hidrogenación ocurre con estereoquímica *sin* y produce un alqueno cis.	$RC\equiv CR' + H_2 \xrightarrow{\text{Pd de Lindlar}}$ (R)(H)C=C(R')(H) (Alquino, Hidrógeno, Alqueno cis) $CH_3C\equiv CCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Pd de Lindlar}]{H_2}$ (H_3C)(H)C=C($CH_2CH_2CH_2CH_3$)(H) 2-Heptino → *cis*-2-Hepteno (59%)
Reducción con metal-amoniaco (sección 9.10) Los metales del Grupo 1, generalmente es el sodio el que se emplea, en amoniaco líquido como disolvente, convierten los alquinos en alquenos trans. La reacción procede por una secuencia de cuatro pasos en la que se alternan los pasos de transferencia de electrones y transferencia de protones.	$RC\equiv CR' + 2Na + 2NH_3 \longrightarrow$ (R)(H)C=C(H)(R') $+ 2NaNH_2$ (Alquino, Sodio, Amoniaco, Alqueno trans, Amida de sodio) $CH_3C\equiv CCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[NH_3]{Na}$ (H_3C)(H)C=C(H)($CH_2CH_2CH_3$) 2-Hexino → *trans*-2-Hexeno (69%)

Secciones 9.9 a 9.10 — En la tabla 9.3 se resumen las reacciones que reducen los alquinos a alquenos y alcanos.

Secciones 9.11 a 9.13 — En la tabla 9.4 se resume la adición electrofílica a alquinos.

Sección 9.14 — Los enlaces triples carbono-carbono pueden romperse por ozonólisis. Los productos de la ruptura son ácidos carboxílicos.

$$CH_3CH_2CH_2C\equiv CCH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ O_3} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

2-Hexino → Ácido butanoico + Ácido acético

TABLA 9.4 Adición electrofílica a alquinos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Adición de halogenuros de hidrógeno (sección 9.11) Los halogenuros de hidrógeno se adicionan a los alquinos de acuerdo con la regla de Markovnikov para formar halogenuros de alquenilo. En presencia de 2 moles de halogenuro de hidrógeno, ocurre una segunda adición para formar un dihalogenuro geminal.	$RC{\equiv}CR' \xrightarrow{HX} RCH{=}C(X)R' \xrightarrow{HX} RCH_2CX_2R'$ Alquino → Halogenuro de alquenilo → Dihalogenuro geminal $CH_3C{\equiv}CH + 2HBr \longrightarrow CH_3CBr_2CH_3$ Propino + Bromuro de hidrógeno → 2,2-Dibromopropano (100%)
Hidratación catalizada por ácidos (sección 9.12) El agua se adiciona al enlace triple de los alquinos para producir cetonas, por medio de un intermediario enólico inestable. El enol se forma por la hidratación Markovnikov del alquino. La formación del enol es seguida por la isomerización rápida del enol a una cetona.	$RC{\equiv}CR' + H_2O \xrightarrow[Hg^{2+}]{H_2SO_4} RCH_2C(=O)R'$ Alquino + Agua → Cetona $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3 + H_2O \xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4} CH_3C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 1-Hexino + Agua → 2-Hexanona (80%)
Halogenación (sección 9.13) La adición de 1 mol de cloro o bromo a un alquino produce un dihaloalcano trans. Se forma un tetrahalogenuro por la adición de un segundo equivalente del halógeno.	$RC{\equiv}CR' \xrightarrow{X_2} (R)(X)C{=}C(X)(R') \xrightarrow{X_2} RCX_2{-}CX_2R'$ Alquino → Dihaloalcano → Tetrahaloalcano $CH_3C{\equiv}CH + 2Cl_2 \longrightarrow CH_3CCl_2CHCl_2$ Propino + Cloro → 1,1,2,2-Tetracloropropano (63%)

PROBLEMAS

9.16 Escriba fórmulas estructurales y dé los nombres de la IUPAC para todos los alquinos de fórmula molecular C_6H_{10}.

9.17 Proporcione el nombre de la IUPAC para cada uno de los siguientes alquinos:

a) $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$

b) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$

c) $CH_3C{\equiv}CCH(CH_3)CH(CH_3)_2$

d) ▷—$CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH$

e) $CH_2C{\equiv}CCH_2$ (ring)

f) $CH_3CH_2CH_2CH_2CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ with $C{\equiv}CCH_3$ on the CH

g) $(CH_3)_3CC{\equiv}CC(CH_3)_3$

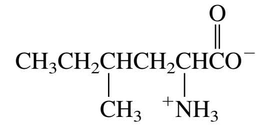
9.18 Escriba una fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos:

a) 1-Octino
b) 2-Octino
c) 3-Octino
d) 4-Octino
e) 2,5-Dimetil-3-hexino
f) 4-Etil-1-hexino
g) Etinilciclohexano
h) 3-Etil-3-metil-1-pentino

9.19 Todos los compuestos en el problema 9.18 son isómeros, excepto uno. ¿Cuál?

9.20 Escriba fórmulas estructurales para todos los alquinos de fórmula molecular C_8H_{14} que producen 3-etilhexano por hidrogenación catalítica.

9.21 Un aminoácido acetilénico desconocido obtenido de la semilla de una fruta tropical tiene la fórmula molecular $C_7H_{11}NO_2$. Por hidrogenación catalítica sobre platino, este aminoácido produjo homoleucina (un aminoácido de estructura conocida que se muestra enseguida) como el único producto. ¿Cuál es la estructura del aminoácido desconocido?



Homoleucina

9.22 Muestre, escribiendo las ecuaciones químicas apropiadas, cómo cada uno de los siguientes compuestos podría ser convertido en 1-hexino:

a) 1,1-Diclorohexano
b) 1-Hexeno
c) Acetileno
d) 1-Yodohexano

9.23 Muestre, escribiendo las ecuaciones químicas apropiadas, cómo cada uno de los compuestos siguientes podría ser convertido en 3-hexino:

a) 1-Buteno
b) 1,1-Diclorobutano
c) Acetileno

9.24 Cuando el 1,2-dibromodecano fue tratado con hidróxido de potasio en etanol acuoso, produjo una mezcla de tres compuestos isoméricos de fórmula molecular $C_{10}H_{19}Br$. Cada uno de estos compuestos fue convertido en 1-decino por reacción con amida de sodio en dimetil sulfóxido. Identifique estos tres compuestos.

9.25 Escriba la estructura del producto orgánico principal aislado de la reacción de 1-hexino con

a) Hidrógeno (2 moles), platino

b) Hidrógeno (1 mol), paladio de Lindlar

c) Litio en amoniaco líquido

d) Amida de sodio en amoniaco líquido

e) El producto en la parte *d*) tratado con 1-bromobutano

f) El producto en la parte *d*) tratado con bromuro de *ter*-butilo

g) Cloruro de hidrógeno (1 mol)

h) Cloruro de hidrógeno (2 moles)

i) Cloro (1 mol)

j) Cloro (2 moles)

k) Ácido sulfúrico acuoso, sulfato de mercurio(II)

l) Ozono seguido por hidrólisis

9.26 Escriba la estructura del producto orgánico principal aislado de la reacción de 3-hexino con

a) Hidrógeno (2 moles), platino

b) Hidrógeno (1 mol), paladio de Lindlar

c) Litio en amoniaco líquido

d) Cloruro de hidrógeno (1 mol)

e) Cloruro de hidrógeno (2 moles)

f) Cloro (1 mol)

g) Cloro (2 moles)

h) Ácido sulfúrico acuoso, sulfato de mercurio(II)

i) Ozono seguido por hidrólisis

9.27 Cuando el 2-heptino fue tratado con ácido sulfúrico acuoso conteniendo sulfato de mercurio(II), se obtuvieron dos productos, cada uno con la fórmula molecular $C_7H_{14}O$, en cantidades aproximadamente iguales. ¿Cuáles son estos dos compuestos?

9.28 El alcano formado por la hidrogenación del (*S*)-4-metil-1-hexino es ópticamente activo, pero el formado por la hidrogenación del (*S*)-3-metil-1-pentino no lo es. Explique. ¿Esperaría que los productos de la hidrogenación de estos dos compuestos en presencia de paladio de Lindlar sean ópticamente activos?

9.29 Todas las reacciones siguientes se han descrito en la literatura química y proceden con buen rendimiento. En algunos casos los reactivos son más complicados que los que se han encontrado hasta ahora. No obstante, con base en lo que ya ha aprendido, debería ser capaz de predecir el producto principal en cada caso.

a) $NaC{\equiv}CH + ClCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I \rightarrow$

b) $BrCH_2CHCH_2CH_2CHCH_2Br$ (con Br en cada CH) $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ \text{exceso } NaNH_2,\ NH_3}$

c) Ciclopropil–CCl_2CH_3 $\xrightarrow[\text{calor}]{KOC(CH_3)_3,\ DMSO}$

d) $C_6H_5C{\equiv}CNa + CH_3CH_2OSO_2C_6H_4CH_3 \longrightarrow$ (p-toluenosulfonato de etilo)

e) Ciclodecino $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ O_3}$

f) 1-Etinilciclohexanol (ciclohexano con $C{\equiv}CH$ y OH en el mismo carbono) $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ O_3}$

g) $CH_3CH(CH_3)CH_2C(OH)(CH_3)C{\equiv}CH \xrightarrow[HgO]{H_2O,\ H_2SO_4}$

h) (Z)-$CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CHCH_2(CH_2)_7C{\equiv}CCH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. Na, } NH_3}$

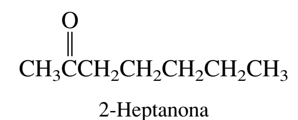
i) (tetrahidropiranilo)–$O(CH_2)_8Cl$ + $NaC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3 \longrightarrow$

j) Producto de la parte *i*) $\xrightarrow[\text{Pd de Lindlar}]{H_2}$

9.30 *a*) El ácido oleico y el ácido esteárico son compuestos de origen natural, que pueden ser aislados de varias grasas y aceites. En el laboratorio, cada uno puede ser preparado por hidrogenación de un compuesto conocido como *ácido estearólico,* el cual tiene la fórmula $CH_3(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7CO_2H$. El ácido oleico se obtiene por hidrogenación del ácido estearólico sobre paladio de Lindlar; el ácido esteárico se obtiene por hidrogenación sobre platino. ¿Cuáles son las estructuras del ácido oleico y el ácido esteárico?

b) La reducción del ácido estearólico con sodio-amoniaco produce un compuesto conocido como *ácido elaídico.* ¿Cuál es la estructura del ácido elaídico?

9.31 La cetona 2-heptanona ha sido identificada como contribuyente al olor de diversos productos lácteos, incluyendo la leche condensada y el queso *cheddar*. Describa una síntesis de 2-heptanona a partir de acetileno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.



2-Heptanona

9.32 El (Z)-9-tricoseno [(Z)-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_{12}CH_3$] es la feromona sexual de la mosca común hembra. El (Z)-9-tricoseno sintético se usa como cebo para atraer a las moscas machos a trampas que contienen insecticida. Usando acetileno y alcoholes de su elección como materiales iniciales, junto con cualquier reactivo inorgánico necesario, muestre cómo prepararía (Z)-9-tricoseno.

9.33 Muestre, escribiendo una serie adecuada de ecuaciones, cómo prepararía cada uno de los siguientes compuestos a partir de los materiales iniciales designados y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario:

a) 2,2-Dibromopropano a partir de 1,1-dibromopropano

b) 2,2-Dibromopropano a partir de 1,2-dibromopropano

c) 1,1,2,2-Tetracloropropano a partir de 1,2-dicloropropano

d) 2,2-Diyodobutano a partir de acetileno y bromuro de etilo

e) 1-Hexeno a partir de 1-buteno y acetileno

f) Decano a partir de 1-buteno y acetileno

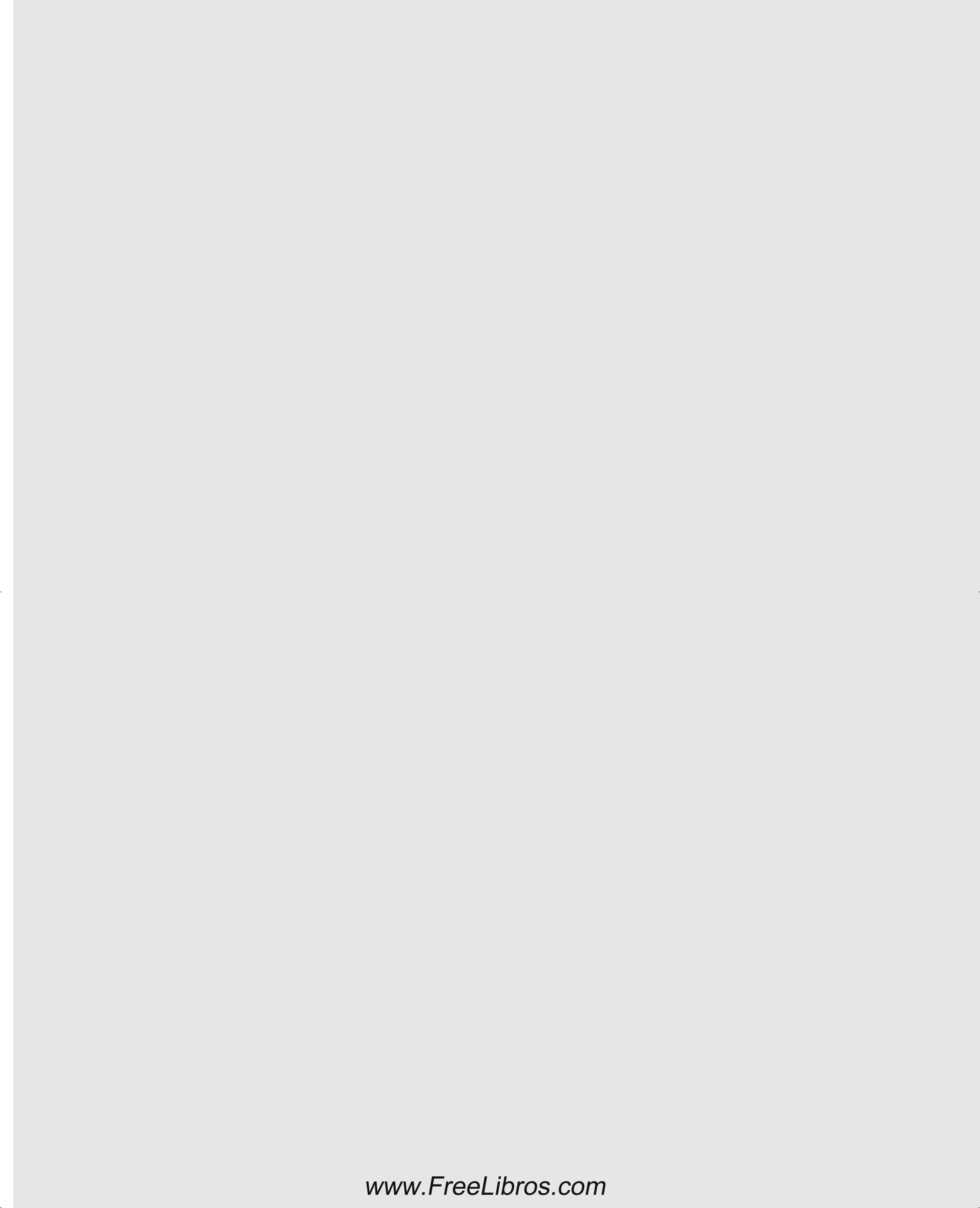
g) Ciclopentadecino a partir de ciclopentadeceno

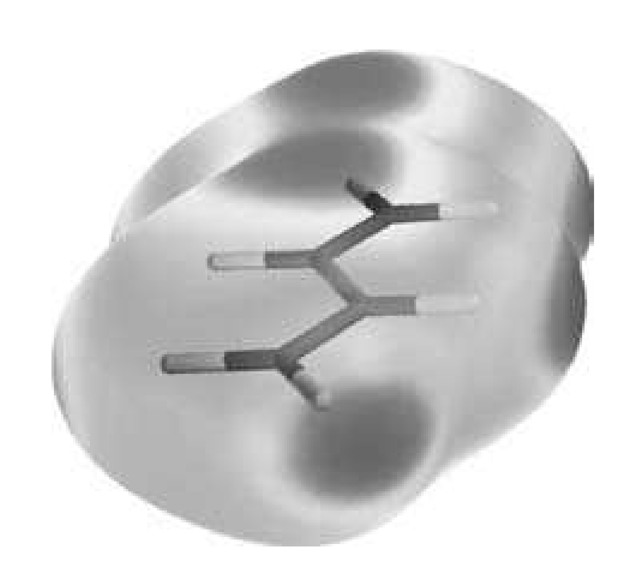
h) (ciclohexenil)–C(H)=C(H)–H_3C a partir de (ciclohexenil)–$C{\equiv}CH$ y bromuro de metilo

i) *meso*-2,3-Dibromobutano a partir de 2-butino

9.34 Suponga que necesita preparar 4-metil-2-pentino y descubre que los únicos alquinos disponibles son acetileno y propino. También dispone de yoduro de metilo, bromuro de isopropilo y 1,1-dicloro-3-metilbutano. ¿Cuál de estos compuestos elegiría para realizar su síntesis y cómo la llevaría a cabo?

9.35 El compuesto A tiene la fórmula molecular $C_{14}H_{25}Br$, y se obtuvo por reacción de acetiluro de sodio con 1,12-dibromododocecano. Con el tratamiento del compuesto A con amida de sodio, se convirtió en el compuesto B ($C_{14}H_{24}$). La ozonólisis del compuesto B formó el diácido $HO_2C(CH_2)_{12}CO_2H$. La hidrogenación catalítica del compuesto B sobre paladio de Lindlar formó el compuesto C ($C_{14}H_{26}$), y la hidrogenación sobre platino formó el compuesto D ($C_{14}H_{28}$). La reducción del compuesto B con sodio amoniaco formó el compuesto E ($C_{14}H_{26}$). Tanto C como E produjeron $O{=}CH(CH_2)_{12}CH{=}O$ por ozonólisis. Asigne estructuras a los compuestos A a E de modo que sean consistentes con las transformaciones observadas.





Conjugación en alcadienos y sistemas alílicos

Esbozo del capítulo

10.1 EL GRUPO ALILO . . . 400
10.2 CARBOCATIONES ALÍLICOS . . . 400
10.3 REACCIONES S_N1 DE HALOGENUROS ALÍLICOS . . . 402
10.4 RADICALES LIBRES ALÍLICOS . . . 405
10.5 HALOGENACIÓN ALÍLICA . . . 406
10.6 CLASES DE DIENOS . . . 408
10.7 ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS DIENOS . . . 409
10.8 ENLACES EN DIENOS CONJUGADOS . . . 410
10.9 ENLACES EN ALENOS . . . 412
10.10 PREPARACIÓN DE DIENOS . . . 413
10.11 ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A DIENOS CONJUGADOS . . . 414
10.12 ADICIÓN DE HALÓGENOS A DIENOS . . . 417
■ *Polímeros de dienos* . . . 418
10.13 LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER . . . 418
10.14 LOS ORBITALES MOLECULARES π DEL ETILENO Y DEL 1,3-BUTADIENO . . . 422

CAPÍTULO 10

10.15 ANÁLISIS DE ORBITALES MOLECULARES π DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER . . . 423

10.16 RESUMEN . . . 425

PROBLEMAS . . . 427

Mecanismos

10.1 Hidrólisis de un halogenuro alílico . . . 404

10.2 Cloración alílica del propeno . . . 407

10.3 Adición de cloruro de hidrógeno al 1,3-ciclopentadieno . . . 415

10.4 Interacciones orbitales en la reacción de Diels-Alder . . . 424

No todas las propiedades de los alquenos se revelan enfocándose en forma exclusiva en el comportamiento del grupo funcional del enlace doble. Un enlace doble puede afectar las propiedades de una segunda unidad funcional a la que está unido en forma directa. Por ejemplo, puede ser un sustituyente en un carbono con carga positiva, en un **carbocatión alílico**, o en un carbono que lleva un electrón no apareado, en un **radical libre alílico**, o puede ser un sustituyente en un segundo enlace doble, en un **dieno conjugado**.



Conjugar es un verbo latino que significa "unir o poner yugo", y los carbocationes alílicos, los radicales libres alílicos y los dienos conjugados son todos ejemplos de **sistemas conjugados**. En este capítulo se verá cómo la conjugación permite que dos unidades funcionales dentro de una molécula exhiban una clase de reactividad que es cualitativamente diferente de la de cualquier unidad sola.

10.1 EL GRUPO ALILO

Alilo se deriva del nombre botánico para el ajo (*Allium sativum*). En 1892 se encontró que el componente principal obtenido al destilar aceite de ajo era $H_2C{=}CHCH_2SSCH_2CH{=}CH_2$; la palabra *alilo* fue acuñada para nombrar al grupo $H_2C{=}CHCH_2$— con base en este origen.

El grupo $H_2C{=}CHCH_2$— es conocido como **alilo**, que es tanto un nombre común como un nombre aceptado por la IUPAC. Se encuentra con más frecuencia en derivados sustituidos de manera funcional, y los compuestos que contienen este grupo se conocen mucho mejor por sus nombres de la IUPAC de clase funcional que por su nomenclatura sustitutiva:

$H_2C{=}CHCH_2OH$	$H_2C{=}CHCH_2Cl$	$H_2C{=}CHCH_2Br$
Alcohol alílico (2-propen-1-ol)	Cloruro de alilo (3-cloro-1-propeno)	Bromuro de alilo (3-bromo-1-propeno)

El término *alílico* se refiere a una unidad C═C—C. El carbono con enlace sencillo se llama **carbono alílico**; un **sustituyente alílico** está unido a un carbono alílico. A la inversa, los carbonos con enlace doble se llaman **carbonos vinílicos**, y los sustituyentes unidos a uno de ellos se conocen como **sustituyentes vinílicos**.

Hidrógenos vinílicos → H, H (on C═C); CH_3 ← Hidrógenos alílicos; H ← Hidrógeno vinílico

Alílico también es un término general para moléculas que tienen un grupo funcional en una posición alílica. Por tanto, los compuestos siguientes representan un *alcohol alílico* y un *cloruro alílico,* respectivamente.

$HOCH_2CH{=}C(CH_3)_2$

3-Metil-2-buten-1-ol (un alcohol alílico)

$H_2C{=}CHCCl(CH_3)_2$

3-Cloro-3-metil-1-buteno (un cloruro alílico)

10.2 CARBOCATIONES ALÍLICOS

Los carbocationes alílicos son carbocationes en los que la carga positiva está en un carbono alílico. El catión alilo es el carbocatión alílico más simple.

Carbocationes alílicos representativos

$H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2$

Catión alilo

$H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2$

Catión 1,1-dimetilalilo

(H, H, H on cyclopentenyl ring, +)

Catión 2-ciclopentenilo

Los carbocationes alílicos son más estables que los cationes alquilo simples porque el enlace doble carbono-carbono actúa como un sustituyente donador de electrones al carbono con carga positiva. Se puede representar esta donación de electrones en términos de resonancia como:

$$H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH_2$$

El enlace doble está *conjugado* al carbono con carga positiva. En lugar de localizarse en un solo carbono, la carga positiva es compartida por los carbonos de cada extremo de la unidad alilo de tres carbonos. Del mismo modo, los electrones del enlace π están deslocalizados sobre tres carbonos en lugar de dos. Las dos formas de resonancia del catión alilo son equivalentes, y la carga positiva es compartida por igual por los carbonos de cada extremo.

Otra forma de mostrar la dispersión de la carga y la deslocalización de los electrones π en sistemas alílicos es por representación con una línea punteada:

$$H_2C\overset{+}{\cdots}CH\cdots CH_2 \quad \text{o} \quad H_2\overset{\delta+}{C}\cdots CH\cdots \overset{\delta+}{C}H_2$$

Es importante reconocer que el carbono central no lleva una carga positiva, y el signo + sobre la parte media de la línea punteada sólo significa que la unidad alílica como un grupo tiene una carga positiva.

En la figura 10.1 se presenta una vista del traslape de los orbitales de enlace del catión alilo. La estructura plana de $H_2C{=}CHCH_2^+$ (figura 10.1*a*) proporciona una estructura que permite el traslape continuo de los orbitales 2*p* de los tres carbonos adyacentes, con hibridación sp^2 (figura 10.1*b* y *c*). Hasta ahora, sólo se han visto orbitales π que implican dos carbonos adyacentes. Los sistemas conjugados se caracterizan por orbitales π extendidos que abarcan tres o más átomos. El mapa del potencial electrostático (figura 10.1*d*) muestra que se comparte por igual la carga positiva entre el primero y el tercer carbonos de $H_2C{=}CHCH_2^+$.

En contraste con la distribución de carga simétrica en el catión alilo base, pueden resultar distribuciones de carga desiguales cuando están presentes sustituyentes. En el ion

$$H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H{-}CH_3 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

carga positiva en el carbono secundario
estructura más estable, contribuyente principal

carga positiva en el carbono primario
estructura menos estable, contribuyente menor

donde un carbono alílico es secundario y el otro es primario, el secundario lleva más de la carga positiva. La forma de resonancia en que la carga positiva está en el carbono alílico secundario es una estructura más estable y tiene una contribución mayor al híbrido de la resonancia que la estructura en que la carga positiva está en el carbono primario.

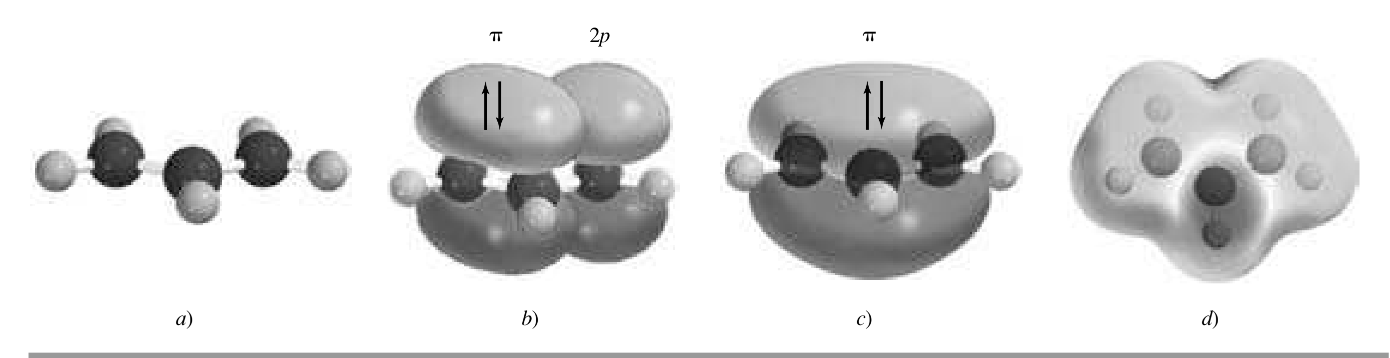


FIGURA 10.1 Enlaces del catión alilo. *a*) Todos los átomos de $H_2C{=}CHCH_2^+$ se encuentran en el mismo plano. Cada carbono tiene hibridación sp^2. *b*) La alineación del componente π del enlace doble y el orbital π del catión con carga positiva permite el traslape entre ellos. *c*) Un orbital π abarca los tres carbonos de $H_2C{=}CHCH_2^+$. Los dos electrones de este orbital están deslocalizados sobre tres carbonos. *d*) Un mapa del potencial electrostático muestra que la carga positiva es compartida por igual por los dos carbonos de los extremos.
(Vea sección a color, p. C-8.)

PROBLEMA 10.1

Escriba una segunda estructura de resonancia para cada uno de los siguientes carbocationes. ¿La carga compartida es igual para ambos carbonos alílicos? De no ser así, ¿cuál lleva más carga?

a) b) $H_2C{=}C(\overset{+}{C}H_2)CH_3$ c) ${=}C(CH_3)_2$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Primero, se identifica la unidad alílica escogiendo la secuencia C═C—C$^+$. De los dos enlaces dobles en esta estructura, sólo el de la izquierda es parte de C═C—C$^+$. El enlace doble de la derecha está separado del carbono con carga positiva por un grupo CH_2, así que no está conjugado con él. Se mueven los electrones en pares del enlace doble hacia el carbono con carga positiva para generar una segunda estructura de resonancia.

Las dos estructuras contribuyentes no son equivalentes; por consiguiente, la carga positiva no es compartida por igual entre C-1 y C-3. C-1 es un carbono primario, C-3 es secundario. La mayor parte de la carga positiva reside en C-3, más que en C-1. La estructura original (izquierda) contribuye más al híbrido de resonancia que la otra (derecha).

10.3 REACCIONES S_N1 DE HALOGENUROS ALÍLICOS

Las sustituciones nucleofílicas de los halogenuros alílicos proporcionan mucha de la evidencia experimental en que se basa la comprensión de los carbocationes alílicos. Esta evidencia incluye tanto estudios de velocidad como de productos.

Velocidades S_N1: Los halogenuros alílicos son más reactivos en procesos S_N1 que los halogenuros no alílicos. Por ejemplo, el cloruro terciario alílico mostrado experimenta solvólisis en etanol más de 100 veces más rápido que el cloruro de *ter*-butilo.

$H_2C{=}CH{-}C(CH_3)_2{-}Cl$

3-Cloro-3-metil-1-buteno
Más reactivo: *k*(rel) 123

$H_3C{-}C(CH_3)_2{-}Cl$

Cloruro de *ter*-butilo
Menos reactivo: *k*(rel) 1.0

Ambos cloruros reaccionan por un mecanismo S_N1 y sus velocidades relativas reflejan sus energías de activación para la formación de carbocationes. Debido a que el cloruro alílico es más reactivo, el razonamiento es que se ioniza más rápido debido a que forma un carbocatión más estable.

$H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2$

Catión 1,1-dimetilalilo
(más estable)

$H_3C{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2$

Catión *ter*-butilo
(menos estable)

La mayor estabilidad del catión 1,1-dimetilalilo indica que un grupo vinílico ($H_2C{=}CH—$) es un sustituyente donador de electrones mejor que el metilo ($H_3C—$). Esta mayor estabilidad puede atribuirse a la resonancia alílica.

$$H_2C{=}CH—\overset{+}{C}(CH_3)_2 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}—CH{=}C(CH_3)_2$$

carga positiva en el carbono terciario; contribuyente principal

Una regla empírica es que un sustituyente C═C estabiliza a un carbocatión casi tan bien como dos grupos metilo. Aunque el catión alilo ($H_2C{=}CHCH_2^+$) es un carbocatión primario, es casi tan estable como un carbocatión secundario típico, por ejemplo, el catión isopropilo $(CH_3)_2CH^+$.

Estudios de productos: El panorama de resonancia precedente muestra que se comparte la carga positiva entre un carbono terciario y uno primario en el catión 1,1-dimetilalilo. Si este carbocatión reacciona con un nucleófilo, ¿con qué carbono el nucleófilo forma un enlace? La respuesta es: con *ambos,* como lo revela la hidrólisis del 3-cloro-3-metil-1-buteno.

$$(CH_3)_2\underset{\underset{Cl}{|}}{C}CH{=}CH_2 \xrightarrow[Na_2CO_3]{H_2O} (CH_3)_2\underset{\underset{OH}{|}}{C}CH{=}CH_2 + (CH_3)_2C{=}CHCH_2OH$$

3-Cloro-3-metil-1-buteno; 2-Metil-3-buten-2-ol (85%); 3-Metil-2-buten-1-ol (15%)

En el mecanismo 10.1 se propone el mecanismo S_N1 para esta hidrólisis. Su característica clave es el paso 2, en el cual el nucleófilo (agua) ataca al carbocatión alílico. El ataque ocurre en ambos carbonos alílicos, pero a velocidades diferentes. El producto principal, un alcohol terciario, resulta del ataque del agua en el carbono terciario. El producto menor, un alcohol primario, proviene del ataque del agua en el carbono primario.

un nucleófilo puede unirse a este carbono (terciario)

o a éste (primario)

CH_3 H H_3C δ+ δ+ H

El agua ataca al carbono que lleva más de la carga positiva; por consiguiente, el alcohol terciario es el producto principal.

Asegúrese de entender que no está tratando con un equilibrio entre dos carbocationes isoméricos. *Sólo hay un carbocatión.* Tiene una estructura deslocalizada, de modo que no es representado en forma adecuada por una sola fórmula de Lewis.

El mismo carbocatión intermediario, y los mismos dos alcoholes, se forman en la hidrólisis del 1-cloro-3-metil-2-buteno:

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2Cl \xrightarrow[Na_2CO_3]{H_2O} (CH_3)_2\underset{\underset{OH}{|}}{C}CH{=}CH_2 + (CH_3)_2C{=}CHCH_2OH$$

1-Cloro-3-metil-2-buteno; 2-Metil-3-buten-2-ol (85%); 3-Metil-2-buten-1-ol (15%)

El mecanismo de esta reacción es exactamente el mismo que se muestra para el 3-cloro-3-metil-1-buteno en el mecanismo 10.1; sólo la estructura del material inicial ha cambiado.

Se dice que las reacciones de sistemas alílicos que forman productos en los que ha ocurrido la migración del enlace doble, han procedido con **rearreglo alílico**, o por medio de un **desplazamiento alílico**.

MECANISMO 10.1 Hidrólisis de un halogenuro alílico (3-Cloro-3-metil-1-buteno)

Reacción total:

$$(CH_3)_2C(Cl)CH{=}CH_2 + H_2O \longrightarrow (CH_3)_2C(OH)CH{=}CH_2 + (CH_3)_2C{=}CHCH_2OH$$

3-Cloro-3-metil-1-buteno — Agua — 2-Metil-3-buten-2-ol — 3-Metil-2-buten-1-ol

Paso 1: El halogenuro de alquilo se ioniza para formar un carbocatión. Este paso es determinante de la velocidad:

lento

3-Cloro-3-metil-1-buteno — Ion cloruro — Catión 1,1-dimetilalilo

La carga positiva en el catión 1,1-dimetilalilo es compartida entre dos carbonos alílicos.

Contribuyente principal — Contribuyente menor

Paso 2: El carbocatión (mostrado en su forma de resonancia más estable) reacciona con agua. El agua actúa como un nucleófilo y puede atacar ya sea al carbono terciario o al carbono primario.

rápido

Agua — Catión 1,1-dimetilalilo — Ion 1,1-dimetilaliloxonio

rápido

Catión 1,1-dimetilalilo — Agua — Ion 3,3-dimetilaliloxonio

Paso 3: Los iones alquiloxonio formados en el paso 2 son convertidos en los correspondientes alcoholes por transferencia de un protón. El agua (como se muestra) o el carbonato (si está presente) son los aceptores del protón.

rápido

Agua — Ion 1,1-dimetilaliloxonio — Ion hidronio — 2-Metil-3-buten-2-ol

rápido

Ion 3,3-dimetilaliloxonio — Agua — 3-Metil-2-buten-1-ol — Ion hidronio

PROBLEMA 10.2

De entre los siguientes compuestos, elija los dos que producen el mismo carbocatión en la ionización.

Más adelante en este capítulo se verá cómo los carbocationes alílicos están implicados en la adición electrofílica a dienos y cómo los principios desarrollados en esta sección también se aplican ahí.

10.4 RADICALES LIBRES ALÍLICOS

Así como el catión alilo se estabiliza por deslocalización electrónica, así también lo hace el radical alilo:

$$H_2C{=}CH{-}\dot{C}H_2 \longleftrightarrow H_2\dot{C}{-}CH{=}CH_2 \quad \text{o}$$

Radical alilo

El radical alilo es un sistema conjugado en el que tres electrones están deslocalizados sobre tres carbonos. Las estructuras de resonancia indican que el electrón no apareado tiene una probabilidad igual de encontrarse en C-1 o C-3. C-2 no comparte el electrón no apareado.

En la figura 10.2 se muestra la deslocalización del electrón en el radical alilo trazando su densidad de espín (vea la sección 4.16). En la figura 10.2*a* se observa que, excepto para una pequeña cantidad de densidad del espín en el hidrógeno en C-2, C-1 y C-3 comparten toda la densidad del espín del radical alilo en partes iguales. Ver el radical alilo desde una dirección diferente en la figura 10.2*b* muestra que la región del espacio donde la densidad del espín es mayor corresponde con los orbitales 2*p* de C-1 y C-3, que son parte del sistema de electrones π alílicos.

El grado en que los radicales alílicos son estabilizados por deslocalización del electrón no apareado causa reacciones que permiten que procedan con más facilidad que aquellos que forman radicales alquilo simples. Compare, por ejemplo, las energías de disociación del enlace de los enlaces C—H primarios del propano y del propeno:

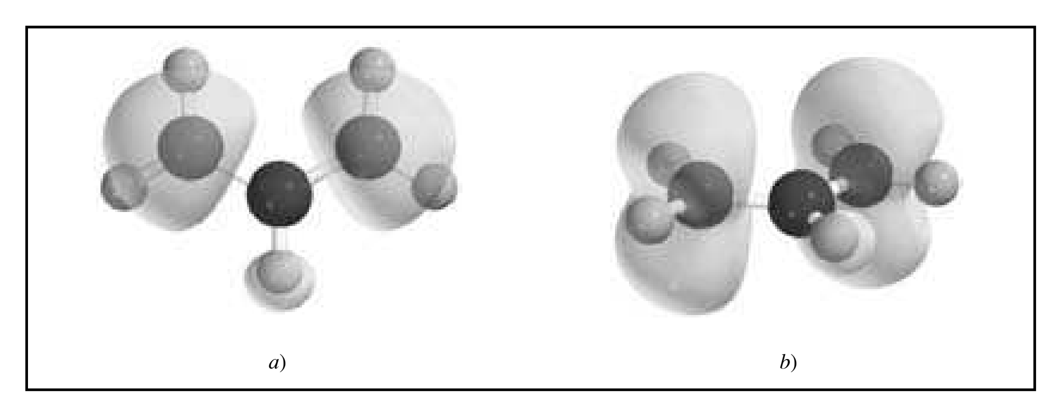


FIGURA 10.2 *a*) La densidad del espín (gris claro) en el radical alilo se divide por igual entre los dos carbonos alílicos. Hay una densidad del espín mucho menor en el hidrógeno en C-2. *b*) El electrón solo está en un orbital que es parte del sistema π alílico.

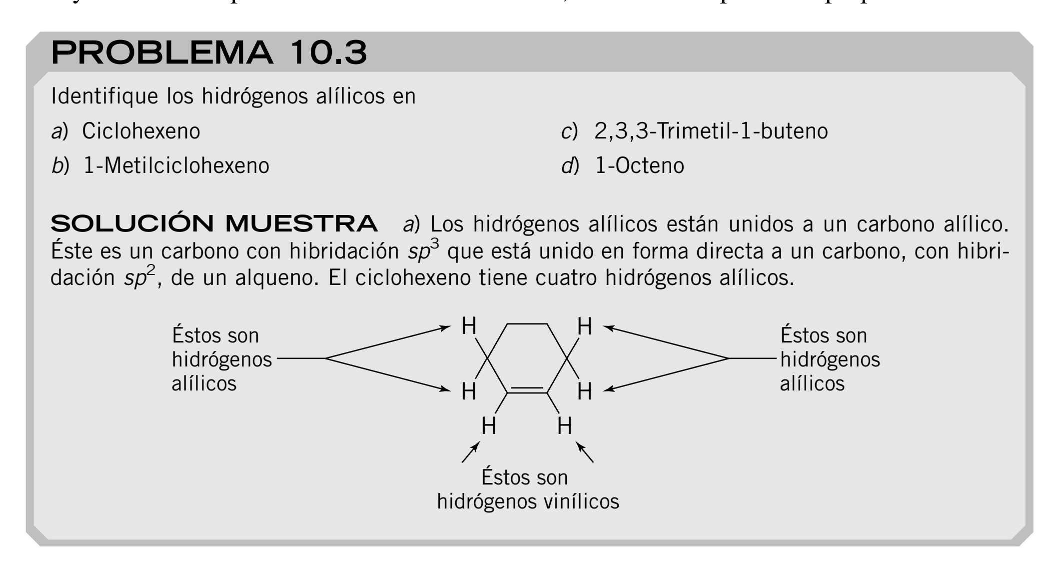
$$CH_3CH_2CH_2{:}H \longrightarrow CH_3CH_2\dot{C}H_2 + \cdot H \qquad \Delta H° = +410 \text{ kJ } (+98 \text{ kcal})$$

Propano — Radical propilo — Átomo de hidrógeno

$$H_2C{=}CHCH_2{:}H \longrightarrow H_2C{=}CH\dot{C}H_2 + \cdot H \qquad \Delta H° = +368 \text{ kJ } (+88 \text{ kcal})$$

Propeno — Radical alilo — Átomo de hidrógeno

Romper un enlace de un átomo de hidrógeno primario en el propeno requiere menos energía, 42 kJ/mol (kcal/mol), que en el propano. El radical libre producido a partir del propeno es alílico y se estabiliza por deslocalización electrónica; el formado a partir del propano no lo es.



10.5 HALOGENACIÓN ALÍLICA

De las reacciones que implican radicales libres carbono, las más conocidas son la cloración y la bromación de alcanos (secciones 4.14 a 4.18):

$$RH + X_2 \xrightarrow[\text{luz}]{\text{calor o}} RX + HX$$

Alcano — Halógeno — Halogenuro de alquilo — Halogenuro de hidrógeno

Aunque los alquenos reaccionan de manera típica con cloro y bromo por *adición* a temperatura ambiente y por debajo (sección 6.15), la *sustitución* se vuelve competitiva a temperaturas altas, en especial cuando la concentración del halógeno es baja. Cuando ocurre la sustitución, es altamente selectiva para la posición alílica. Esto forma la base de una preparación industrial de cloruro de alilo:

$$H_2C{=}CHCH_3 + Cl_2 \xrightarrow{500°C} H_2C{=}CHCH_2Cl + HCl$$

Propeno — Cloro — Cloruro de alilo (80 a 85%) — Cloruro de hidrógeno

La halogenación procede mediante el mecanismo en cadena por radicales libres que se muestra en el mecanismo 10.2.

Normalmente, las bromaciones alílicas se llevan a cabo usando uno de los diversos reactivos especializados, desarrollados para este propósito. De estos reactivos, la *N*-bromosuccinimida (NBS) es la que más se usa. Un alqueno es disuelto en tetracloruro de carbono. Se agrega *N*-bromosuccinimida y la mezcla de reacción se calienta, se ilumina con una lámpara solar, o ambos. Los productos son un halogenuro alílico y succinimida.

MECANISMO 10.2 Cloración alílica del propeno

Reacción total:

$$H_2C{=}CHCH_3 + Cl_2 \xrightarrow{500°C} H_2C{=}CHCH_2Cl + HCl$$

Propeno | Cloro | Cloruro de alilo | Cloruro de hidrógeno

Paso de iniciación: Una molécula de cloro se disocia en dos átomos.

$$:\ddot{Cl}{-}\ddot{Cl}: \longrightarrow :\ddot{Cl}\cdot + \cdot\ddot{Cl}:$$

Cloro | Átomos de cloro

Pasos de propagación: En el primer paso de propagación, un átomo de cloro sustrae un átomo de hidrógeno del carbono alílico del propeno y forma un radical alilo.

$$H_2C{=}CHCH_2{-}H \quad \cdot\ddot{Cl}: \longrightarrow H_2C{=}CH\dot{C}H_2 + H{-}\ddot{Cl}:$$

Propeno | Átomo de cloro | Radical alilo | Cloruro de hidrógeno

El radical alilo que se forma en el primer paso de propagación reacciona con Cl_2 para formar cloruro de alilo.

$$H_2C{=}CH\dot{C}H_2 \quad :\ddot{Cl}{-}\ddot{Cl}: \longrightarrow H_2C{=}CHCH_2{-}\ddot{Cl}: + \cdot\ddot{Cl}:$$

Radical alilo | Cloro | Cloruro de alilo | Átomo de cloro

El átomo de cloro generado en este paso de propagación sustrae entonces un átomo de hidrógeno de otra molécula de propeno y los dos pasos de propagación se repiten una y otra vez.

Ciclohexeno + *N*-Bromosuccinimida (NBS) $\xrightarrow[CCl_4]{calor}$ 3-Bromociclohexeno (82 a 87%) + Succinimida

En la sección 11.12 se verá de nuevo la *N*-bromosuccinimida como un reactivo para la bromación selectiva.

La *N*-bromosuccinimida proporciona una concentración baja de bromo molecular, el cual reacciona con los alquenos por un mecanismo análogo al de otras halogenaciones por radicales libres.

PROBLEMA 10.4

Suponga que la *N*-bromosuccinimida sirve como una fuente de Br_2 y escriba ecuaciones para los pasos de propagación en la formación de 3-bromociclohexeno por bromación alílica del ciclohexeno.

Aunque las bromaciones y las cloraciones alílicas ofrecen un método para unir un grupo funcional reactivo con una estructura de hidrocarburo, es necesario percatarse de dos limitaciones importantes. Para que la halogenación alílica sea efectiva en una síntesis particular:

1. Todos los hidrógenos alílicos en el alqueno inicial deben ser equivalentes.
2. Ambas formas de resonancia del radical alílico deben ser equivalentes.

En los dos ejemplos citados hasta ahora, la cloración del propeno y la bromación del ciclohexeno, ambos requerimientos se cumplen.

Todos los hidrógenos alílicos del propeno son equivalentes. $H_2C{=}CH{-}CH_3$

Las dos formas de resonancia del radical alilo son equivalentes. $H_2C{=}CH{-}\dot{C}H_2 \longleftrightarrow H_2\dot{C}{-}CH{=}CH_2$

Todos los hidrógenos alílicos del ciclohexeno son equivalentes.

Las dos formas de resonancia del radical 2-ciclohexenilo son equivalentes.

A menos que se cumplan ambos criterios, resultan mezclas de halogenuros alílicos constitucionalmente isoméricos.

PROBLEMA 10.5

Los dos alquenos 2,3,3-trimetil-1-buteno y 1-octeno fueron sometidos cada uno a halogenación alílica con *N*-bromosuccinimida. Uno de estos alquenos produjo un bromuro alílico sencillo, mientras el otro formó una mezcla de dos bromuros alílicos constitucionalmente isoméricos. Relacione el comportamiento químico con el alqueno correcto y dé la estructura del o los bromuros alílicos formados a partir de cada uno.

10.6 CLASES DE DIENOS

Los carbocationes alílicos y los radicales alílicos son sistemas conjugados implicados como intermediarios reactivos en reacciones químicas. El tercer tipo de sistema conjugado que se examinará, **dienos conjugados**, consiste en moléculas estables.

Un hidrocarburo que contiene dos enlaces dobles se llama **alcadieno**, y la relación entre los enlaces dobles puede describirse como *aislada, conjugada* o *acumulada*. Las unidades de **dieno aislado** son aquellas en que dos unidades de enlace doble carbono-carbono están separadas entre sí por uno o más átomos de carbono con hibridación sp^3. El 1,4-pentadieno y el 1,5-ciclooctadieno tienen enlaces dobles aislados:

$H_2C{=}CHCH_2CH{=}CH_2$

1,4-Pentadieno 1,5-Ciclooctadieno

Los **dienos conjugados** son aquellos en que dos unidades de enlaces dobles carbono-carbono están conectadas entre sí por un enlace sencillo. El 1,3-pentadieno y el 1,3-ciclooctadieno contienen enlaces dobles conjugados:

$H_2C{=}CH{-}CH{=}CHCH_3$

1,3-Pentadieno 1,3-Ciclooctadieno

PROBLEMA 10.6

¿Los enlaces dobles en el 1,4-ciclooctadieno son aislados o conjugados?

Aleno es un nombre aceptado por la IUPAC para el 1,2-propadieno.

Los **dienos acumulados** son aquellos en que un átomo de carbono es común a dos enlaces dobles carbono-carbono. El dieno acumulado más simple es 1,2-propadieno, también llamado *aleno,* y los compuestos de esta clase por lo general se conocen como *alenos.*

$H_2C{=}C{=}CH_2$

1,2-Propadieno

PROBLEMA 10.7

Muchas sustancias de origen natural contienen varios enlaces dobles carbono-carbono: algunos aislados, algunos conjugados y algunos acumulados. Identifique los tipos de enlaces dobles carbono-carbono encontrados en cada una de las siguientes sustancias:

a) β-Espringeno (una sustancia aromática de la glándula dorsal de la gacela saltarina)

b) Cembreno (se encuentra en la resina del pino)

$(CH_3)_2CH$ — CH_3 — CH_3 — CH_3

c) El atrayente sexual del gorgojo pinto macho

$CH_3(CH_2)_6CH_2CH{=}C{=}CH$ — $C{=}C$ — H — H — CO_2CH_3

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El β-espringeno tiene tres enlaces dobles aislados y un par de enlaces dobles conjugados:

Enlaces dobles conjugados

Enlaces dobles aislados

Los enlaces dobles aislados están separados de otros enlaces dobles al menos por un carbono con hibridación sp^3. Los enlaces dobles conjugados están unidos por un enlace sencillo.

Los alcadienos se nombran de acuerdo con las reglas de la IUPAC reemplazando la terminación -*ano* de un alcano por -*adieno*, y localizando la posición de cada enlace doble con un número. Los compuestos con tres enlaces dobles carbono-carbono se llaman *alcatrienos* y se nombran de igual manera, los que tienen cuatro enlaces son *alcatetraenos*, etcétera.

10.7 ESTABILIDADES RELATIVAS DE LOS DIENOS

¿Cuál es el arreglo más estable de enlaces dobles en un alcadieno: aislado, conjugado o acumulado?

$H_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$	$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_3$	$H_3C{-}CH{=}C{=}CH{-}CH_3$
1,4-Pentadieno (aislado)	1,3-Pentadieno (conjugado)	2,3-Pentadieno (acumulado)

Como se vio en el capítulo 6, las estabilidades de los alquenos pueden evaluarse al comparar sus calores de hidrogenación. En la figura 10.3 se muestran los calores de hidrogenación de un dieno aislado (1,4-pentadieno) y un dieno conjugado (1,3-pentadieno), junto con los alquenos 1-penteno y (*E*)-2-penteno. En la figura se muestra que un par de enlaces dobles aislados se comporta en forma muy parecida a como lo hacen dos unidades de alqueno independientes. El calor de hidrogenación medido de los dos enlaces dobles en el 1,4-pentadieno es

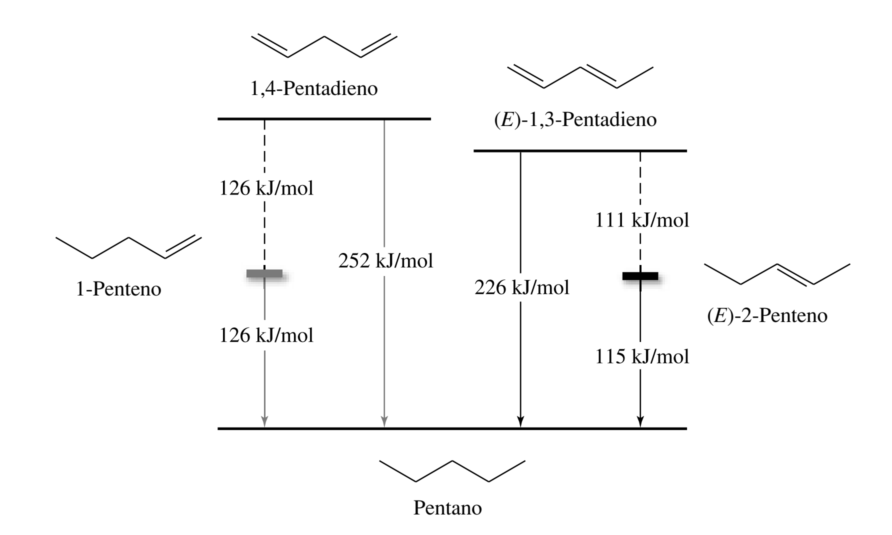


FIGURA 10.3 Los calores de hidrogenación se usan para evaluar las estabilidades de los enlaces dobles aislados frente a los conjugados. La comparación de los calores de hidrogenación medidos (líneas sólidas) de los cuatro compuestos que se muestran conduce a los valores mostrados por las líneas punteadas para los calores de hidrogenación del enlace doble terminal del 1,4-pentadieno y el (*E*)-1,3-pentadieno. Un enlace doble conjugado es aproximadamente 15 kJ/mol más estable que un enlace doble aislado.

252 kJ/mol (60.2 kcal/mol), exactamente el doble del calor de hidrogenación del 1-penteno. Además, el calor desprendido en la hidrogenación de cada enlace doble debe ser 126 kJ/mol (30.1 kcal/mol) debido a que el 1-penteno es un intermediario en la hidrogenación del 1,4-pentadieno al pentano.

Mediante el mismo razonamiento, la hidrogenación del enlace doble terminal en el dieno conjugado (*E*)-1,3-pentadieno libera sólo 111 kJ/mol (26.5 kcal/mol) cuando es hidrogenado a (*E*)-2-penteno. La hidrogenación del enlace doble terminal en el dieno conjugado desprende 15 kJ/mol (3.6 kcal/mol) menos calor que la hidrogenación de un enlace doble terminal en el dieno con enlaces dobles aislados. *Un enlace doble conjugado es 15 kJ/mol (3.6 kcal/mol) más estable que un enlace doble aislado*. Esta estabilidad creciente, debida a la conjugación, se llama **energía de deslocalización**, **energía de resonancia** o **energía de conjugación**.

Los enlaces dobles acumulados de un sistema alénico son de energía relativamente alta. El calor de hidrogenación del aleno es más del doble que el del propeno.

$$\underset{\text{Aleno}}{H_2C{=}C{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{2H_2} \longrightarrow \underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2CH_3} \qquad \Delta H^\circ = -295 \text{ kJ } (-70.5 \text{ kcal})$$

$$\underset{\text{Propeno}}{CH_3CH{=}CH_2} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2} \longrightarrow \underset{\text{Propano}}{CH_3CH_2CH_3} \qquad \Delta H^\circ = -125 \text{ kJ } (-29.9 \text{ kcal})$$

PROBLEMA 10.8

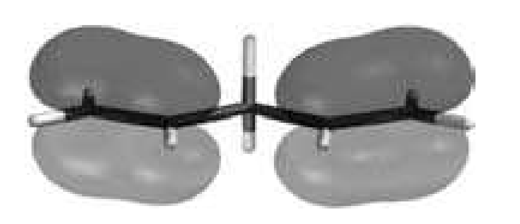
Otra forma en que pueden compararse las energías de los isómeros es por sus calores de combustión. Relacione el calor de combustión con el dieno apropiado.

Dienos: 1,2-Pentadieno, (*E*)-1,3-pentadieno, 1,4-pentadieno
Calores de combustión: 3 186 kJ/mol, 3 217 kJ/mol, 3 251 kJ/mol

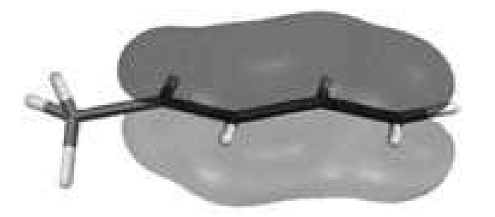
Por tanto, el orden de estabilidad de los alcadienos disminuye en el orden: dieno conjugado (más estable) → dieno aislado → dieno acumulado (menos estable). Para entender esta clasificación, es necesario observar con más detalle la estructura y los enlaces en los alcadienos.

10.8 ENLACES EN DIENOS CONJUGADOS

La distancia C-2—C-3, de 146 pm, en el 1,3-butadieno es relativamente corta para un enlace sencillo carbono-carbono. Esto se ve de manera más razonable como un efecto de la hibridación. En el etano, ambos carbonos tienen hibridación sp^3 y están separados por una distancia



a) Enlaces dobles aislados



b) Enlaces dobles conjugados

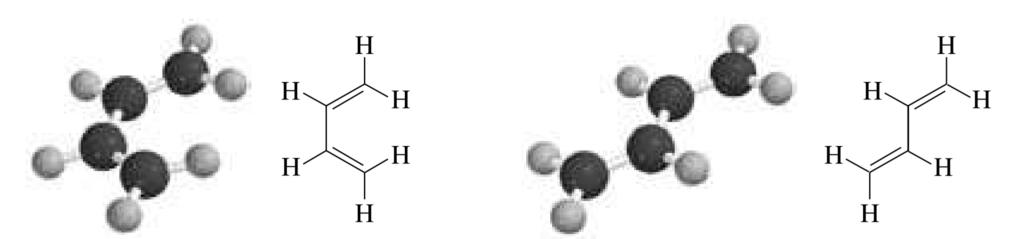
FIGURA 10.4 *a*) Los enlaces dobles aislados están separados entre sí por uno o más carbonos con hibridación sp^3 y no pueden traslaparse para formar un orbital π extendido. *b*) En un dieno conjugado, el traslape de dos orbitales π forma un sistema π extendido que abarca cuatro átomos de carbono.

de 153 pm. El enlace sencillo carbono-carbono en el propeno une carbonos con hibridación sp^3 y sp^2 y es más corto que el del etano. Tanto C-2 como C-3 tienen hibridación sp^2 en el 1,3-butadieno, y una disminución en la distancia del enlace entre ellos refleja la tendencia del carbono a atraer electrones con más intensidad a medida que aumenta su carácter *s*.

$$\overset{sp^3}{H_3C}\!-\!\overset{sp^3}{CH_3} \quad (153\ \text{pm}) \qquad \overset{sp^3}{H_3C}\!-\!\overset{sp^2}{CH}\!=\!CH_2 \quad (151\ \text{pm}) \qquad H_2C\!=\!\overset{sp^2}{CH}\!-\!\overset{sp^2}{CH}\!=\!CH_2 \quad (146\ \text{pm})$$

El factor que más determina el aumento de estabilidad de los enlaces dobles conjugados es la mayor deslocalización de sus electrones π comparados con los electrones π de los enlaces dobles aislados. Como se muestra en la figura 10.4*a*, los electrones π de un sistema de dieno aislado ocupan, en pares, dos orbitales π que no tienen interacción. Cada uno de estos orbitales π abarca dos átomos de carbono. Un carbono con hibridación sp^3 aísla los dos orbitales π entre sí, impidiendo el intercambio de electrones entre ellos. Sin embargo, en un dieno conjugado, el traslape mutuo de los dos orbitales π, representados en la figura 10.4*b*, forma un sistema orbital en el que cada electrón π está deslocalizado sobre cuatro átomos de carbono. La deslocalización electrónica disminuye su energía y forma una molécula más estable.

Se puede obtener evidencia adicional de la deslocalización electrónica en el 1,3-butadieno al considerar sus conformaciones. El traslape de los dos sistemas electrónicos π es óptimo cuando los cuatro átomos de carbono están en el mismo plano. Dos conformaciones permiten esta coplanaridad: se llaman conformaciones *s*-cis y *s*-trans.



Conformación *s*-cis del 1,3-butadieno   Conformación *s*-trans del 1,3-butadieno

La letra *s* en *s*-cis y *s*-trans se refiere a las conformaciones en torno al enlace sencillo C—C en el dieno. La conformación *s*-trans del 1,3-butadieno es 12 kJ/mol (2.8 kcal/mol) más estable que la *s*-cis, la cual está desestabilizada por la tensión de van der Waals entre los hidrógenos en C-1 y C-4.

Las conformaciones *s*-cis y *s*-trans del 1,3-butadieno se interconvierten por rotación en torno al enlace C-2—C-3, como se ilustra en la figura 10.5. La conformación en el punto medio de esta rotación, la *conformación perpendicular,* tiene sus orbitales 2*p* en una geometría que impide la conjugación extendida. Tiene enlaces dobles localizados. Éste es un ejemplo de un efecto estereoelectrónico (sección 5.16); la deslocalización electrónica en un sistema conjugado es más efectiva cuando los orbitales que interaccionan están alineados de manera adecuada. En el caso de los dienos conjugados, la alineación más favorable se observa cuando los ejes

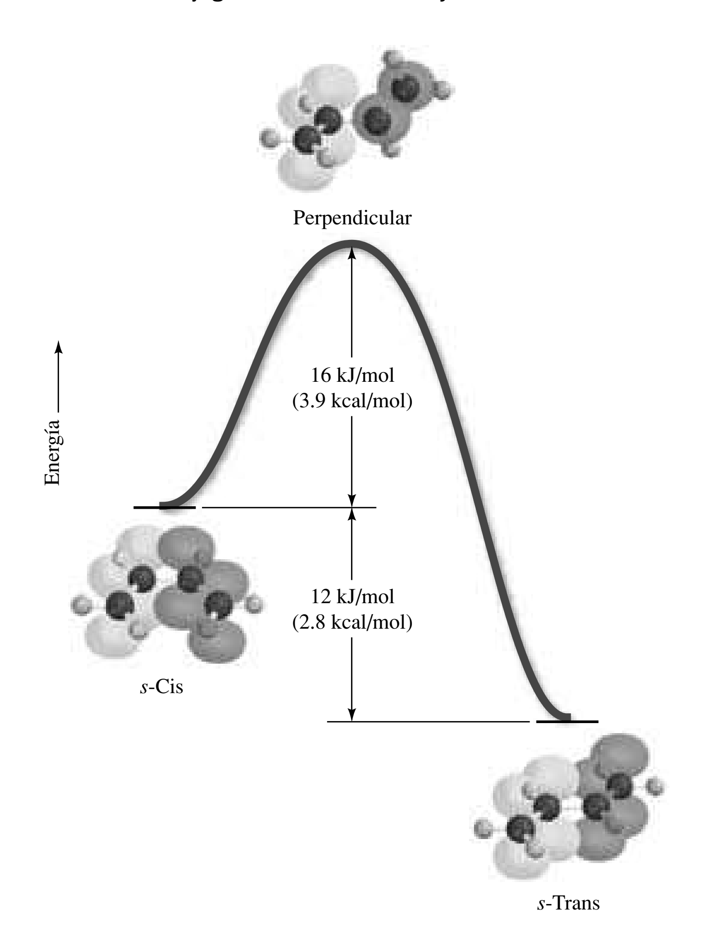


FIGURA 10.5 Conformaciones y deslocalización electrónica en el 1,3-butadieno. Las conformaciones *s*-cis y *s*-trans permiten que los orbitales 2*p* se alineen paralelos entre sí para una deslocalización máxima de los electrones π. La conformación *s*-trans es más estable que la *s*-cis. La estabilización resultante de la deslocalización de los electrones π es menor en la conformación perpendicular, la cual es un estado de transición para la rotación en torno al enlace sencillo C-2—C-3. Los tonos gris claro y gris oscuro pretenden diferenciar los orbitales y no indican sus fases.

de los orbitales *p* están paralelos. El contribuyente principal a la energía de activación para la rotación en torno al enlace sencillo en el 1,3-butadieno, es la disminución en la deslocalización electrónica que acompaña a la conversión de la conformación *s*-cis o *s*-trans en la conformación perpendicular.

10.9 ENLACES EN ALENOS

Los tres carbonos del aleno se encuentran en una línea recta, con distancias de enlace carbono-carbono relativamente cortas, de 131 pm. El carbono central, debido a que tiene sólo dos sustituyentes, tiene hibridación *sp*. Los carbonos terminales del aleno tienen hibridación sp^2.

sp $\quad sp^2$

$$118.4° \quad H_2C{=}C{=}CH_2$$

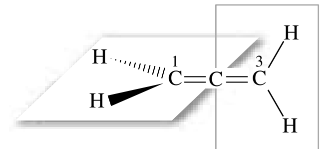
108 pm 131 pm

Aleno

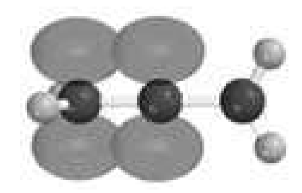
Los estudios estructurales muestran que el aleno no es plano. Como se ilustra en la figura 10.6, el plano de una unidad HCH es perpendicular al plano de la otra. En la figura 10.6 también se describe la razón para la geometría molecular del aleno. El orbital 2*p* de cada uno de los carbonos terminales se traslapa con un orbital 2*p* diferente del carbono central. Debido a que los orbitales 2*p* del carbono central son perpendiculares entre sí, la naturaleza perpendicular de las dos unidades se deriva de manera natural.

El que los alenos no sean planos tiene una consecuencia estereoquímica interesante. Los alenos 1,3-disustituidos son quirales; no se superponen con su imagen especular. Incluso un

a) Los planos definidos por H(C-1)H y H(C-3)H son mutuamente perpendiculares.



b) El orbital *p* de C-1 y uno de los orbitales π de C-2 pueden traslaparse de modo que participen en un enlace π.



c) El orbital *p* de C-3 y uno de los orbitales π de C-2 pueden traslaparse de modo que participen en un segundo orbital π perpendicular al de *b*).



d) El aleno es una molécula no plana caracterizada por una cadena lineal de carbonos y dos enlaces π mutuamente perpendiculares.

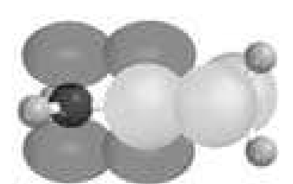


FIGURA 10.6 Enlaces y geometría en el 1,2-propadieno (aleno). Los colores gris claro y gris oscuro pretenden diferenciar los orbitales y no indican sus fases.

aleno tan simple como el 2,3-pentadieno ($CH_3CH{=}C{=}CHCH_3$) se ha obtenido como enantiómero separado.





(+)-2,3-Pentadieno



(−)-2,3-Pentadieno

Los enantiómeros mostrados se relacionan como la mano derecha y la mano izquierda, respectivamente.

Los alenos quirales son ejemplos de un pequeño grupo de moléculas quirales, pero no tienen un centro de quiralidad. Lo que tienen es un **eje de quiralidad**, el cual, en el caso del 2,3-pentadieno, es una línea que pasa a través de los tres carbonos de la unidad de aleno (carbonos 2, 3 y 4).

La notación *R-S* de Cahn-Ingold-Prelog se ha extendido a los alenos quirales y a otras moléculas que tienen un eje de quiralidad. Sin embargo, tales compuestos se encuentran con tan poca frecuencia que en este texto no se cubrirán las reglas para especificar su estereoquímica.

PROBLEMA 10.9

¿El 2-Metil-2,3-pentadieno es quiral? ¿Qué hay con el 2-cloro-2,3-pentadieno?

10.10 PREPARACIÓN DE DIENOS

El dieno conjugado 1,3-butadieno se usa en la manufactura del hule sintético y se prepara industrialmente en grandes cantidades. La producción actual en Estados Unidos es de 4×10^9 lb/año. Un proceso industrial es similar al usado en la preparación del etileno: en presencia

El uso del 1,3-butadieno en la preparación del hule sintético se comenta en el ensayo *Polímeros de dienos*, que aparece más adelante en este capítulo.

de un catalizador adecuado, el butano experimenta deshidrogenación térmica para producir 1,3-butadieno.

$$CH_3CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{cromia-alúmina}]{\text{590 a 675°C}} H_2C{=}CHCH{=}CH_2 + 2H_2$$

La síntesis de laboratorio de dienos conjugados implica reacciones de eliminación de alcoholes insaturados y halogenuros de alquilo. En los dos ejemplos siguientes, el dieno conjugado se produce con un alto rendimiento, aun cuando también es posible un dieno aislado.

$$H_2C{=}CHCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[88\%]{KHSO_4,\ \text{calor}} H_2C{=}CHCH{=}C(CH_3)CH_2CH_3 \xleftarrow[78\%]{KOH,\ \text{calor}} H_2C{=}CHCH_2C(CH_3)(Br)CH_2CH_3$$

3-Metil-5-hexen-3-ol 4-Metil-1,3-hexadieno 4-Bromo-4-metil-1-hexeno

Como se vio en el capítulo 5, las deshidrataciones y las deshidrohalogenaciones de manera típica son regioselectivas en la dirección que conduce al enlace doble más estable. Los dienos conjugados son más estables que los dienos aislados y se forman más rápido por medio de un estado de transición de menor energía.

PROBLEMA 10.10

¿Cuáles son los dienos con enlaces dobles aislados que se pueden formar, pero no se observan, en las dos ecuaciones precedentes que describen la eliminación en el 3-metil-5-hexen-3-ol y el 4-bromo-4-metil-1-hexeno?

Los dienos con enlaces dobles aislados pueden formarse cuando la estructura del halogenuro de alquilo no permite la formación de un dieno conjugado.

$$\text{2,6-Diclorocanfano} \xrightarrow[\text{DMSO, 70°C}]{KOC(CH_3)_3} \text{Bornadieno (83\%)}$$

2,6-Diclorocanfano Bornadieno (83%)

No se estudiará la preparación de dienos acumulados. Su preparación es más difícil que la de los dienos aislados o conjugados y requiere métodos especiales.

10.11 ADICIÓN DE HALOGENUROS DE HIDRÓGENO A DIENOS CONJUGADOS

La exposición de reacciones químicas de alcadienos se limitará a la de dienos conjugados. Las reacciones de los dienos aislados en esencia son las mismas que las de los alquenos individuales. Las reacciones de los dienos acumulados, como su preparación, son tan especializadas que su estudio es más adecuado para un curso avanzado de química orgánica.

La adición electrofílica es la reacción característica de los alquenos, y los dienos conjugados experimentan adición con los mismos electrófilos que reaccionan con los alquenos, por mecanismos similares. El cloruro de hidrógeno, por ejemplo, se adiciona a la unidad de dieno del 1,3-ciclopentadieno para formar 3-clorociclopenteno. El mecanismo 10.3 es análogo al de la adición electrofílica de HCl a alquenos.

$$\text{1,3-Ciclopentadieno} + HCl \longrightarrow \text{3-Clorociclopenteno (70 a 90\%)}$$

1,3-Ciclopentadieno 3-Clorociclopenteno (70 a 90%)

MECANISMO 10.3 Adición de cloruro de hidrógeno al 1,3-ciclopentadieno

Reacción total:

1,3-Ciclopentadieno + HCl ⟶ 3-Clorociclopenteno

1,3-Ciclopentadieno Cloruro de hidrógeno 3-Clorociclopenteno

El mecanismo:

Paso 1: Un protón es transferido del HCl a un carbono del extremo del sistema del dieno para formar un carbocatión alílico.

1,3-Ciclopentadieno + H—Cl: ⟶ Catión 2-ciclopentenilo + :Cl:⁻

1,3-Ciclopentadieno Cloruro de hidrógeno Catión 2-ciclopentenilo Ion cloruro

Paso 2: El ion cloruro actúa como un nucleófilo y se une al carbono con carga positiva del carbocatión.

Catión 2-ciclopentenilo + :Cl:⁻ ⟶ 3-Clorociclopenteno

Catión 2-ciclopentenilo Ion cloruro 3-Clorociclopenteno

Como en los alquenos, la regioselectividad de la adición electrofílica a dienos conjugados se rige por la estabilidad del carbocatión resultante. La protonación de un dieno conjugado siempre ocurre al final de la unidad del dieno debido a que resulta un carbocatión alílico.

1,3-Ciclopentadieno Formas de resonancia del catión 2-ciclopentenilo

PROBLEMA 10.11

Los carbonos 1 y 4 del 1,3-ciclopentadieno son equivalentes y forman el mismo carbocatión en la protonación. Del mismo modo, los carbonos 2 y 3 son equivalentes. Escriba la estructura del carbocatión formado por la protonación de C-2 o C-3 para verificar que no es alílico y, por consiguiente, no es tan estable como el formado por protonación de C-1 o C-4.

Ambas formas de resonancia del carbocatión alílico del 1,3-ciclopentadieno son equivalentes y, por tanto, el ataque por el cloruro en cualquiera de los carbonos que comparten la carga positiva forma el mismo producto, 3-clorociclopenteno.

Esto no sucede con el 1,3-butadieno. La protonación del dieno es regioespecífica para el carbono final, pero las dos formas de resonancia del carbocatión alílico resultante no son equivalentes.

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{H-\ddot{B}r:} H_2C{=}CH{-}\overset{+}{C}H{-}CH_3 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

1,3-Butadieno — Formas de resonancia del catión 1-metilalilo

En consecuencia, se forma una mezcla de dos bromuros alílicos regioisoméricos cuando el HBr se adiciona al 1,3-butadieno.

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[-80°C]{HBr} H_2C{=}CH{-}\underset{Br}{\underset{|}{C}H}{-}CH_3 + BrCH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

1,3-Butadieno — 3-Bromo-1-buteno (81%) — 1-Bromo-2-buteno (19%)

Ambos productos se forman a partir del mismo carbocatión alílico. El producto principal corresponde a la adición de un protón a C-1 del 1,3-butadieno y el bromo a C-2. Este modo de adición se llama **adición 1,2** (también llamada **adición directa**). El producto menor tiene el protón y el bromuro en C-1 y C-4, respectivamente, y, por tanto, se forma por **adición 1,4** (también llamada **adición conjugada**).

A −80°C el producto de la adición 1,2 predomina porque se forma más rápido que el producto de la adición 1,4. La distribución del producto está regida por **control cinético**.

A temperatura ambiente, se observa una proporción de productos muy diferente. Bajo estas condiciones predomina el producto de la adición 1,4.

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{temperatura ambiente}]{HBr} H_2C{=}CH{-}\underset{Br}{\underset{|}{C}H}{-}CH_3 + BrCH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

1,3-Butadieno — 3-Bromo-1-buteno (44%) — 1-Bromo-2-buteno (56%)

Para entender por qué la temperatura afecta la composición del producto, debe agregarse un hecho importante. *Los productos de adición 1,2- y 1,4- se interconvierten a temperatura elevada en presencia de bromuro de hidrógeno.*

$$H_2C{=}CH{-}\underset{:\ddot{B}r:}{\underset{|}{C}H}{-}CH_3 \rightleftharpoons H_2C\overset{H}{\cdots C \cdots}C(H)CH_3 \;\; :\ddot{B}r:^- \rightleftharpoons :\ddot{B}r{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

Producto de adición 1,2 se forma más rápido — Producto de adición 1,4 más estable

A 45°C, por ejemplo, la interconversión es rápida y se forma una mezcla en equilibrio que contiene 85% del producto de la adición 1,4 y 15% del producto de la adición 1,2. Esto demuestra que el producto 1,4 es más estable, debido a que tiene un enlace doble disustituido, mientras que el enlace doble en el producto 1,2 es monosustituido.

Cuando la adición ocurre bajo condiciones en las que los productos pueden equilibrarse, la composición de la mezcla de reacción ya no refleja las velocidades relativas de formación de los productos, pero tiende a reflejar sus *estabilidades relativas*. Reacciones de este tipo son regidas por **control termodinámico**.

Una forma de ilustrar el control cinético y el termodinámico en la adición de bromuro de hidrógeno a 1,3-butadieno es por medio del diagrama de energía de la figura 10.7. A temperatura baja, la adición tiene lugar en forma irreversible. La isomerización es lenta porque la energía térmica disponible es insuficiente y no permite que los productos superen la barrera energética para la ionización. A temperaturas más altas es posible la isomerización, y predomina el producto más estable.

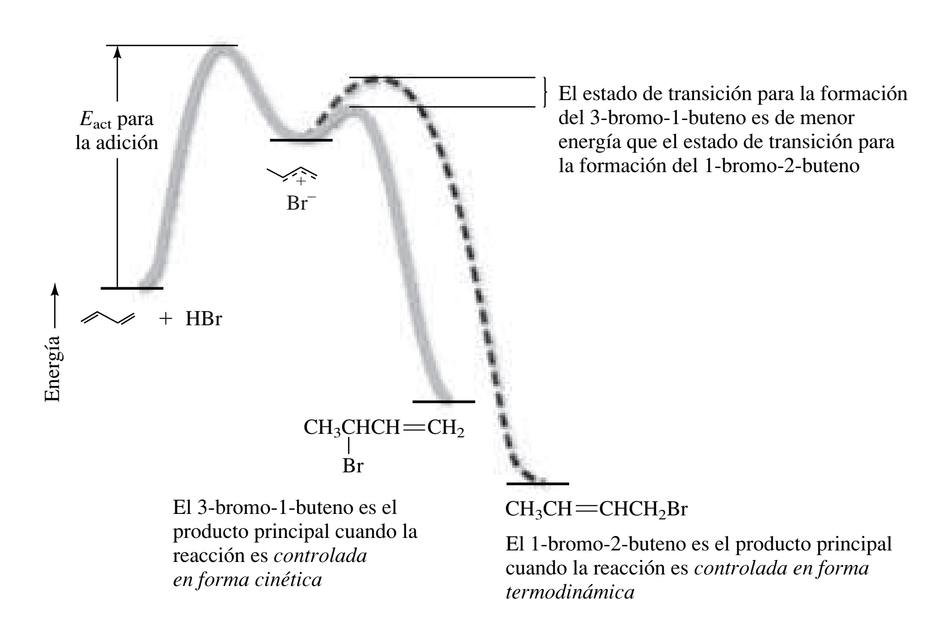


FIGURA 10.7 Diagrama de energía que muestra la relación del control cinético con el control termodinámico en la adición de bromuro de hidrógeno a 1,3-butadieno.

Antes de terminar esta sección, debe señalarse que los números en los términos adición 1,2 y 1,4 se refieren a los carbonos dentro de la unidad estructural C═C—C═C, dondequiera que puedan estar en la molécula y no en la numeración de la IUPAC. Por ejemplo, las adiciones 1,2 y 1,4 al 2,4-hexadieno implican los carbonos que se muestran.

adición 1,2

adición 1,4

PROBLEMA 10.12

Escriba fórmulas estructurales para los productos de las adiciones 1,2 y 1,4 de cloruro de hidrógeno a 1,4-hexadieno.

10.12 ADICIÓN DE HALÓGENOS A DIENOS

Cuando el 1,3-butadieno reacciona con cloro o bromo se obtienen mezclas de los productos de adiciones 1,2 y 1,4.

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 + Br_2 \xrightarrow{CHCl_3} BrCH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH{=}CH_2 + \underset{H\quad\ CH_2Br}{\overset{BrCH_2\quad\ H}{C{=}C}}$$

1,3-Butadieno; Bromo; 3,4-Dibromo-1-buteno (37%); (*E*)-1,4-Dibromo-2-buteno (63%)

La tendencia a la adición conjugada es pronunciada, y se generan enlaces dobles *E* casi en forma exclusiva.

PROBLEMA 10.13

Sin incluir los estereoisómeros, ¿cuántos productos son posibles en la adición electrofílica de 1 mol de bromo a 2-metil-1,3-butadieno?

Polímeros de dienos

Hace aproximadamente 500 años, cuando Colón llegó por segunda vez a lo que ahora es América, él y sus compañeros vieron niños jugando con pelotas de caucho, materia que se obtenía de ciertos árboles que crecían ahí. Años después, Joseph Priestley llamó a este material "goma" por su capacidad para borrar las marcas de lápiz frotándolas con ella, y en 1823 Charles Macintosh demostró cómo podía usarse el caucho para hacer abrigos y zapatos impermeables. Poco después, Michael Faraday determinó una fórmula empírica de C_5H_8 para el caucho. Con el tiempo se determinó que éste es un polímero del 2-metil-1,3-butadieno.

$$H_2C{=}C(CH_3)CH{=}CH_2$$ o

2-Metil-1,3-butadieno (nombre común: *isopreno*)

La estructura del caucho corresponde a la adición 1,4 de varios miles de unidades de isopreno entre sí:

Todos los enlaces dobles en el caucho tienen la configuración *Z* (o cis). Un polímero diferente del isopreno, llamado *gutapercha,* tiene cadenas de polímero más cortas y enlaces dobles *E* (o trans). La gutapercha es una sustancia resistente que antes se usaba como material para recubrir pelotas de golf.*

En el caucho natural las fuerzas de atracción entre las cadenas de polímero vecinas son relativamente débiles y hay poco orden estructural general. Las cadenas se deslizan con facilidad entre sí cuando se estiran y regresan, con el tiempo, a su estado desordenado, luego de que se elimina la fuerza deformadora. La capacidad de una sustancia para recuperar su forma original después de una deformación se llama *elasticidad.* La del caucho natural es satisfactoria sólo dentro de un intervalo de temperatura limitado, pues es demasiado rígido cuando está frío y demasiado pegajoso cuando está caliente para ser útil. La elasticidad del caucho mejora por la *vulcanización,* un proceso descubierto por Charles Goodyear en 1839. Cuando el caucho natural se calienta con azufre, ocurre una reacción química en la que las cadenas de poliisopreno vecinas se conectan por medio de enlaces covalentes con el azufre. Aunque estos "puentes" de azufre sólo permiten el movimiento limitado de una cadena con respecto a otra, su presencia asegura que el caucho regresará a su forma original una vez que se elimine la fuerza deformadora.

A medida que creció la demanda de caucho, también aumentaron los esfuerzos de la industria química para preparar un sustituto sintético. Uno de los primeros **elastómeros** (un polímero sintético que posee elasticidad) que encontró un nicho comercial fue el *neopreno,* descubierto por los químicos de Du Pont en 1931. El neopreno se produce por polimerización, por radicales libres, del 2-cloro-1,3-butadieno y tiene la mayor variedad de aplicaciones de cualquier elastómero. Algunos usos lo incluyen como aislante eléctrico, en cintas transportadoras, mangueras y globos sonda.

$$H_2C{=}C(Cl){-}CH{=}CH_2 \longrightarrow \left[CH_2{-}C(Cl){=}CH{-}CH_2 \right]_n$$

2-Cloro-1,3-butadieno — Neopreno

El elastómero producido en mayor cantidad es el *caucho estireno-butadieno* (SBR, por las siglas en inglés de *styrene-butadiene rubber*). En Estados Unidos se producen anualmente poco menos de 10^9 lb de SBR, y casi todo se usa en la fabricación de llantas para automóvil. Como su nombre lo indica, el SBR se prepara a partir de estireno y 1,3-butadieno. Es un ejemplo de un **copolímero**, un polímero formado a partir de dos o más monómeros diferentes. La polimerización, por radicales libres, de una mezcla de estireno y 1,3-butadieno forma SBR.

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 + H_2C{=}CH{-}C_6H_5 \longrightarrow$$

1,3-Butadieno — Estireno

$$-\left[CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(C_6H_5) \right]_n-$$

Caucho estireno-butadieno

La polimerización por coordinación del isopreno usando sistemas catalizadores de Ziegler-Natta (sección 6.22) forma un material similar en propiedades al caucho natural, como lo hace la polimerización del 1,3-butadieno. El poli(1,3-butadieno) se produce en más o menos dos tercios de la cantidad de SBR cada año. También tiene su uso principal en la fabricación de llantas.

*Una exposición detallada de la historia, la estructura y las aplicaciones del caucho natural apareció en el ejemplar de mayo de 1990 del *Journal of Chemical Education.*

10.13 LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

Ya se ha mencionado el valor de las reacciones que forman enlaces carbono-carbono en la síntesis orgánica. Imagine lo útil que sería tener una reacción en la que se forman *dos* enlaces carbono-carbono en una sola operación tan sólo al combinar dos compuestos sin tener que agregar ácidos, bases u otros catalizadores. Por desarrollar una reacción así, Otto Diels y Kurt Alder,

de la Universidad de Kiel (Alemania), recibieron el premio Nobel de Química en 1950. La *reacción de Diels-Alder* es la adición conjugada de un alqueno a un dieno.

Dieno + dienófilo — Estado de transición para la cicloadición — Aducto de Diels-Alder

El alqueno que se adiciona al dieno se llama **dienófilo** ("buscador de dienos"). La reacción se clasifica como una **cicloadición** y el producto contiene un anillo de ciclohexeno.

La epoxidación de alquenos (sección 6.19) es otro ejemplo de una cicloadición.

Opera un mecanismo de un solo paso en el que seis átomos experimentan cambios de enlace en el mismo estado de transición por medio de la reorganización cíclica de sus electrones π. A fin de lograr la geometría necesaria para dicho estado de transición, el dieno debe ser capaz (como lo son la mayoría) de adoptar la conformación *s*-cis. Las reacciones en un paso que proceden a través de un estado de transición cíclico, como la cicloadición de Diels-Alder, se llaman **reacciones pericíclicas**.

La más simple de las reacciones de Diels-Alder, la cicloadición del etileno al 1,3-butadieno, no procede con facilidad. Tiene una energía de activación alta y una velocidad de reacción baja. Sin embargo, los sustituyentes como C═O o C≡N, cuando están unidos *en forma directa* al enlace doble del dienófilo, aumentan su reactividad, y compuestos de este tipo dan rendimientos altos de los aductos de Diels-Alder a temperaturas modestas.

$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$ + $H_2C{=}CHCH(=O)$ $\xrightarrow[100°C]{benceno}$ Ciclohexeno-4-carboxaldehído pasando por

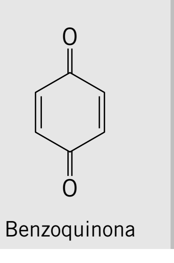
1,3-Butadieno — Acroleína — Ciclohexeno-4-carboxaldehído (100%)

El producto de una cicloadición de Diels-Alder siempre contiene un anillo más que el que estaba presente en los reactivos. El dienófilo *anhídrido maleico* contiene un anillo, de modo que el producto de su adición a un dieno contiene dos.

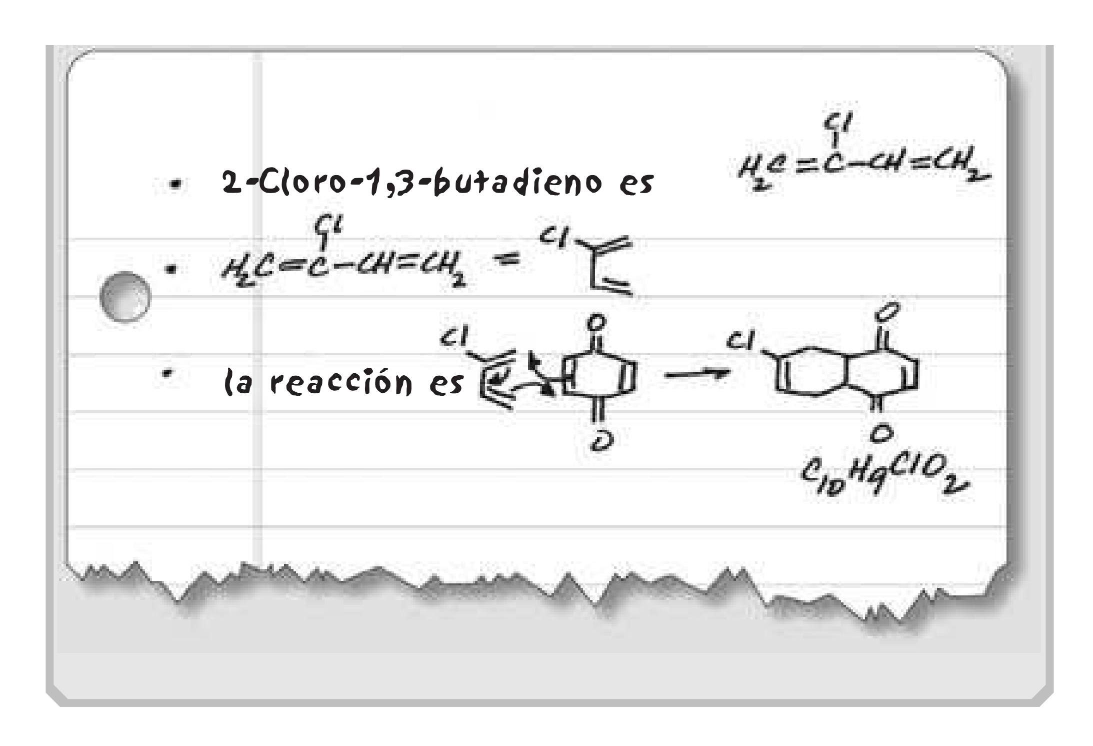
2-Metil-1,3-butadieno + Anhídrido maleico $\xrightarrow[100°C]{benceno}$ Anhídrido 1-metilciclohexeno-4,5-dicarboxílico (100%)

PROBLEMA 10.14

La benzoquinona es un dienófilo muy reactivo. Reacciona con 2-cloro-1,3-butadieno para formar un único producto, $C_{10}H_9ClO_2$, con un rendimiento de 95%. Escriba una fórmula estructural para este producto.



Benzoquinona



El acetileno, como el etileno, es un mal dienófilo, pero los alquinos que llevan sustituyentes C═O o C≡N reaccionan con facilidad con dienos. El producto es un derivado del ciclohexadieno.

$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 + CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C{\equiv}C\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \longrightarrow \text{(1,4-ciclohexadieno con dos grupos } \overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3\text{)}$$

1,3-Butadieno | Acetilenodicarboxilato de dietilo | 1,4-Ciclohexadieno-1,2-dicarboxilato de dietilo (98%)

La reacción de Diels-Alder es estereoespecífica. Los sustituyentes que son cis en el dienófilo permanecen cis en el producto; los sustituyentes que son trans en el dienófilo permanecen trans en el producto.

Usted recordará, de la sección 7.13, que una reacción estereoespecífica es aquella en que cada estereoisómero de un material inicial particular produce una forma estereoisomérica diferente del producto de reacción. En los ejemplos mostrados, el producto de la cicloadición de Diels-Alder del 1,3-butadieno con el ácido *cis*-cinámico es un estereoisómero del producto con el ácido *trans*-cinámico. Cada producto, aunque es quiral, se forma como una mezcla racémica.

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 + (C_6H_5)(H)C{=}C(CO_2H)(H) \longrightarrow \text{ciclohexeno con } C_6H_5 \text{ y } CO_2H \text{ cis}$$

1,3-Butadieno | Ácido *cis*-cinámico | Único producto

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 + (C_6H_5)(H)C{=}C(H)(CO_2H) \longrightarrow \text{ciclohexeno con } C_6H_5 \text{ y } CO_2H \text{ trans}$$

1,3-Butadieno | Ácido *trans*-cinámico | Único producto

PROBLEMA 10.15

¿Qué combinación de dieno y dienófilo elegiría usted para preparar cada uno de los siguientes compuestos?

a)

b) C≡N C≡N

c) O O O CH_3

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Usando flechas curvas, se representa una reacción de Diels-Alder como

Para deducir la identidad del dieno y el dienófilo que conducen a un aducto de Diels-Alder particular, se usan flechas curvas en forma contraria para "deshacer" el derivado del ciclohexeno. Se comienza con el componente π del enlace doble en el anillo de seis miembros y los electrones se mueven en pares.

se deriva de

Aducto de Diels-Alder — Dieno — Dienófilo

Los dienos cíclicos forman aductos de Diels-Alder bicíclicos puenteados.

1,3-Ciclopentadieno + Fumarato de dimetilo ⟶ Biciclo[2.2.1]hept-2-eno-*trans*-5,6-dicarboxilato de dimetilo

PROBLEMA 10.16

La reacción de Diels-Alder del 1,3-ciclopentadieno con acrilato de metilo ($H_2C{=}CHCOCH_3$, con C=O) forma una mezcla de dos diasterómeros. Escriba sus fórmulas estructurales.

El mecanismo de la reacción de Diels-Alder se entiende mejor mediante un enfoque de orbitales moleculares. Para entender este enfoque es necesario observar en forma más detallada los orbitales π de los alquenos y los dienos.

10.14 LOS ORBITALES MOLECULARES π DEL ETILENO Y DEL 1,3-BUTADIENO

Hasta este punto, el enfoque del enlace de valencia ha servido bien como una herramienta para explorar la estructura y la reactividad en la química orgánica. Una comprensión de la deslocalización de los electrones π a través de un sistema de orbitales *p* traslapados proporciona ideas sobre los sistemas conjugados que son más ricas en detalles que las obtenidas al examinar las fórmulas de Lewis. Puede lograrse una comprensión aún más profunda al aplicar la teoría cualitativa de orbitales moleculares a estos sistemas de electrones π. Se verá que puede obtenerse información útil al dirigir la atención a los que se llaman **orbitales frontera** de las moléculas. Los orbitales frontera son los *orbitales moleculares ocupados de mayor energía* (los *HOMO*) y los *orbitales moleculares sin ocupar de menor energía* (los *LUMO*). Cuando los electrones son transferidos *desde* una molécula, son los electrones en el HOMO los que están implicados, debido a que están atraidos en forma más débil. Cuando los electrones son transferidos *a* una molécula, se dirigen al LUMO, debido a que es el orbital vacío de menor energía.

Etileno. Se examinarán primero los orbitales moleculares π del etileno. Recuerde, de la sección 2.4, que el número de orbitales moleculares es igual al número de orbitales atómicos que se combinan para formarlos. Se vio que los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno se traslapan para formar tanto un orbital de enlace (σ) como uno de antienlace (σ*). El mismo principio se aplica a los orbitales π. Como se ilustra en la figura 10.8 para el caso del etileno, los orbitales 2*p* de carbonos adyacentes se traslapan para formar tanto un orbital de enlace (π) como uno de antienlace (π*). Observe que los electrones σ no se consideran de manera explícita en la figura 10.8. Estos electrones están unidos con fuerza, y la colección de enlaces σ puede considerarse como una estructura inerte que sostiene los electrones de valencia del orbital π.

Tanto los orbitales moleculares π como los π* del etileno son *antisimétricos* con respecto al plano de la molécula. El orbital de enlace π no tiene nodos, aparte del que está en el plano de la molécula, mientras que el orbital de antienlace π* tiene un plano nodal entre los dos carbonos. Cuantos más nodos tiene un orbital, mayor es su energía.

Como sucede con todos los orbitales, un orbital π puede contener un máximo de dos electrones. El etileno tiene dos electrones π y éstos ocupan el orbital molecular de enlace π, el cual es el HOMO. El orbital molecular de antienlace π* está vacío, y es el LUMO.

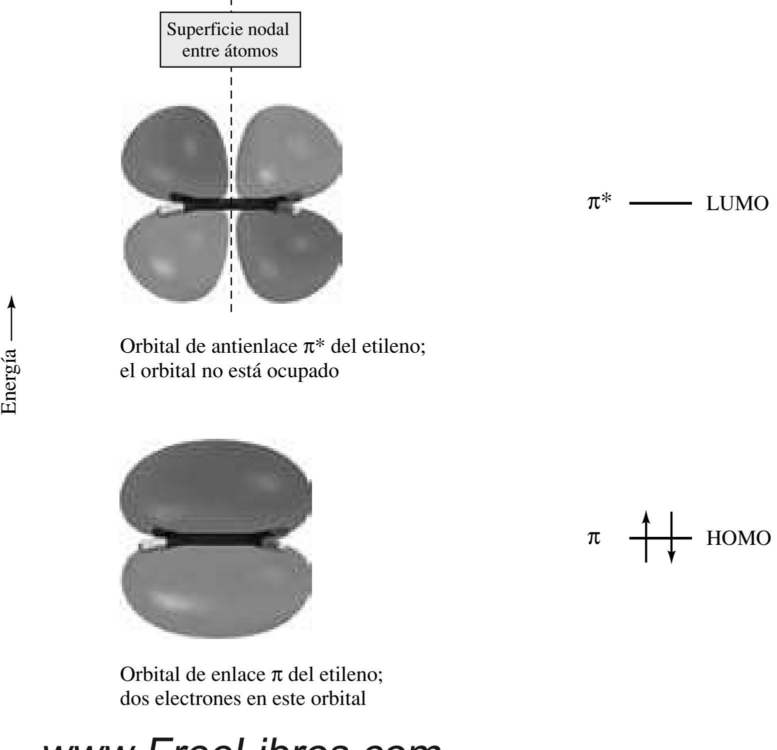


FIGURA 10.8 Orbitales moleculares de enlace (π) y de antienlace (π*) del etileno. El plano de la molécula es una superficie nodal en ambos orbitales; el orbital de antienlace tiene una superficie nodal adicional perpendicular al plano de la molécula.

PROBLEMA 10.17

¿Cuál orbital molecular del etileno (π o π^*) es el más importante y el que debe observarse en una reacción en la que el etileno es atacado por un electrófilo?

1,3-Butadieno. En la figura 10.9 se muestran los orbitales moleculares π del 1,3-butadieno. Los cuatro carbonos con hibridación sp^2 contribuyen con cuatro orbitales atómicos 2*p*, y su traslape conduce a cuatro orbitales moleculares π. Dos son de enlace (π_1 y π_2) y dos son de antienlace (π_3^* y π_4^*). Cada orbital molecular π abarca los cuatro carbonos del dieno. Hay cuatro electrones π y éstos se distribuyen en pares entre los dos orbitales de menor energía (π_1 y π_2). Ambos orbitales de enlace están ocupados; π_2 es el HOMO. Ambos orbitales de antienlace están vacíos; π_3^* es el LUMO.

10.15 ANÁLISIS DE ORBITALES MOLECULARES π DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

Ahora se examinará la cicloadición de Diels-Alder desde una perspectiva de orbitales moleculares. La experiencia química, como la observación de que los sustituyentes que aumentan la reactividad de un dienófilo tienden a atraer electrones, sugiere que los electrones fluyen del dieno al dienófilo durante la reacción. Por tanto, los orbitales a considerar son el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. Como se muestra en el mecanismo 10.4 para el caso del etileno y del 1,3-butadieno, las propiedades de simetría del HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo per-

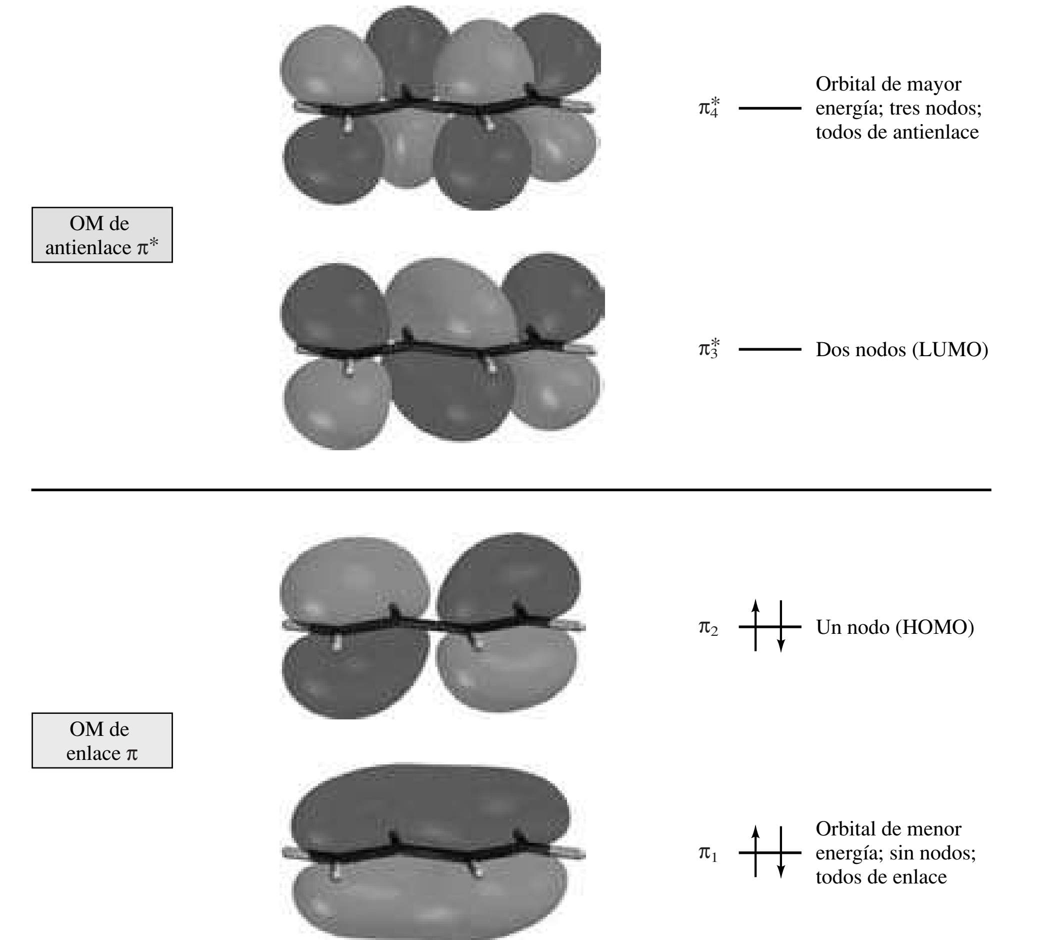
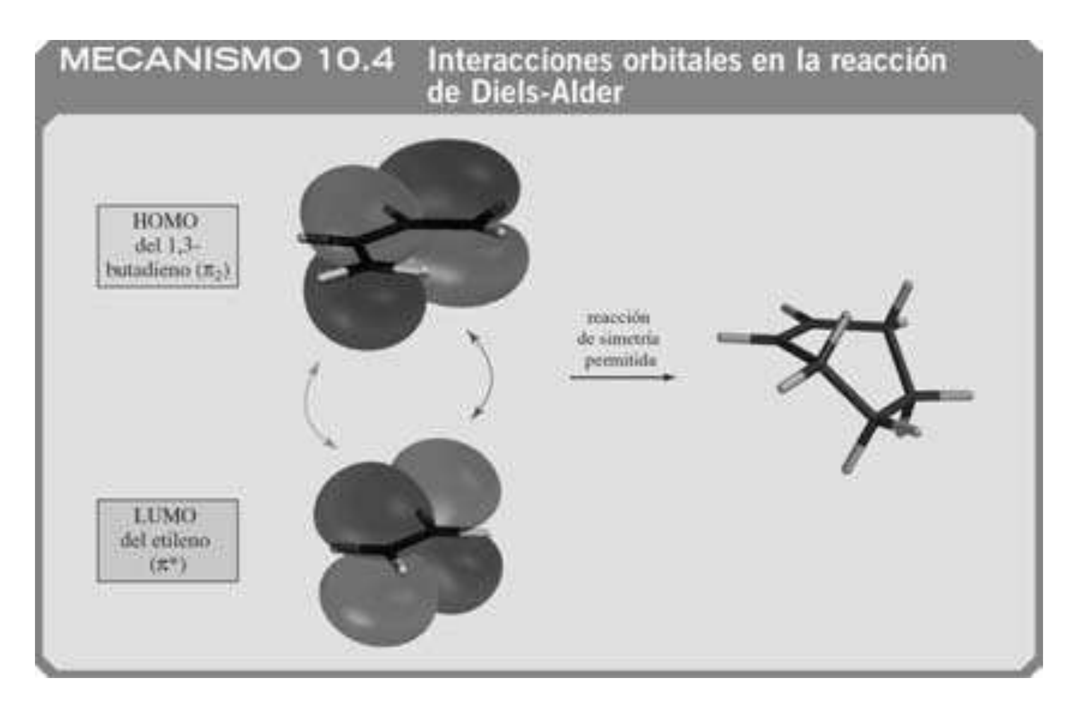


FIGURA 10.9 Los orbitales moleculares π del 1,3-butadieno.



miten la formación de enlaces entre los extremos del sistema dieno y los dos carbonos del enlace doble del dienófilo debido a que los orbitales necesarios se traslapan en fase entre sí. Se dice que la cicloadición de un dieno y un alqueno es una reacción de **simetría permitida**.

Compare la reacción de Diels-Alder con una reacción que se le asemeja en forma superficial, la cicloadición de dos moléculas de etileno para formar ciclobutano.

$$H_2C{=}CH_2 + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow \square$$

Etileno Etileno Ciclobutano

Reacciones de este tipo son raras y parecen proceder en una forma por pasos, en lugar de un mecanismo concertado que implique un solo estado de transición.

En la figura 10.10 se muestra la interacción entre el HOMO de una molécula de etileno y el LUMO de la otra. En particular, observe que dos de los carbonos que se van a unir con un enlace σ entre sí en el producto, experimentan una interacción de antienlace durante el proceso de cicloadición. Esto aumenta la energía de activación para la cicloadición y lleva a que la reacción sea clasificada como una reacción de **simetría prohibida**. La reacción, si ocurriera, tendría lugar muy despacio y por un mecanismo en el que los dos enlaces σ nuevos se forman en pasos separados y no por un proceso concertado que implica un solo estado de transición.

PROBLEMA 10.18

Use el análisis de orbitales frontera para decidir si la dimerización del 1,3-butadieno mostrada aquí es de simetría permitida o prohibida.

$$2H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{calor}} \text{(1,5-ciclooctadieno)}$$

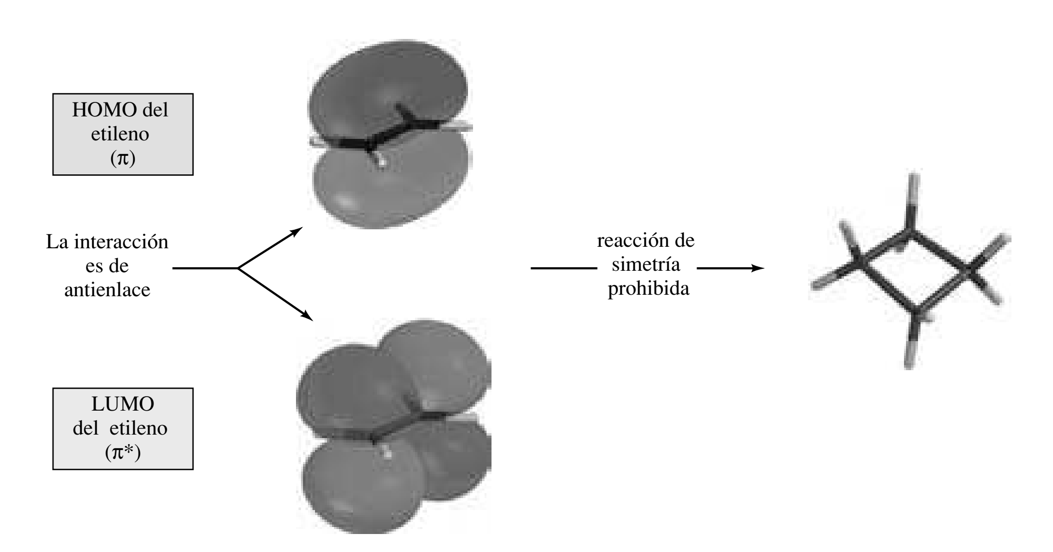


FIGURA 10.10 El HOMO de una molécula de etileno y el LUMO de otra no tienen la simetría apropiada para permitir que se formen dos enlaces σ en el mismo estado de transición para una cicloadición concertada.

El análisis de orbitales frontera es una teoría poderosa que ayuda a la comprensión de un gran número de reacciones orgánicas. Su desarrollo inicial se atribuye al profesor Kenichi Fukui de la Universidad de Kyoto, Japón. La aplicación de métodos de orbitales frontera a reacciones de Diels-Alder representa una parte de las *reglas de Woodward-Hoffmann,* un análisis maravillosamente simple para reacciones orgánicas propuesto por el profesor R.B. Woodward de la Universidad de Harvard y el profesor Roald Hoffmann de la Universidad Cornell. Los profesores Fukui y Hoffmann recibieron en forma conjunta el premio Nobel de Química en 1981 por su trabajo.

La muerte de Woodward en 1979 impidió que se le considerara para compartir el premio en 1981 con Fukui y Hoffmann. Woodward había ganado un premio Nobel antes (1965) por sus logros en síntesis orgánica. Para más información, vea el ensayo sobre el centenario del Nobel en el ejemplar de junio de 2002 del *Journal of Chemical Education,* pp. 667-669.

10.16 RESUMEN

Este capítulo se centró en el efecto de un enlace doble carbono-carbono como un sustituyente estabilizador de un carbono con carga positiva en un **carbocatión alílico**, en un carbono que lleva un electrón non en un **radical libre alílico**, y en un segundo enlace doble como en un **dieno conjugado**.

$$>C{=}C{<}\!\!-\overset{+}{C}< \qquad >C{=}C{<}\!\!-\dot{C}< \qquad >C{=}C{<}\!\!-C{=}C<$$

Carbocatión alílico — Radical alílico — Dieno conjugado

Sección 10.1 **Alilo** es el nombre común del grupo $H_2C{=}CHCH_2$— y es un nombre aceptado en la nomenclatura de la IUPAC.

Secciones 10.2 y 10.3 Los carbocationes formados como intermediarios cuando los halogenuros de alilo experimentan reacciones S_N1 tienen su carga positiva compartida por los dos carbonos de los extremos del sistema alílico y pueden ser atacados por nucleófilos en cualquier sitio. Los productos pueden formarse con el mismo patrón de enlaces que el halogenuro alílico inicial o con *rearreglo alílico.*

$$\underset{\text{3-Cloro-1-buteno}}{CH_3\underset{|\atop Cl}{C}HCH{=}CH_2} \xrightarrow[H_2O]{Na_2CO_3} \underset{\text{3-Buten-2-ol (65\%)}}{CH_3\underset{|\atop OH}{C}HCH{=}CH_2} + \underset{\text{2-Buten-1-ol (35\%)}}{CH_3CH{=}CHCH_2OH}$$

$$\textit{pasando por:}\quad CH_3\overset{+}{C}H{-}CH{=}CH_2 \longleftrightarrow CH_3CH{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2$$

Secciones 10.4 y 10.5 Los alquenos reaccionan con *N*-bromosuccinimida (NBS) para formar bromuros alílicos. La NBS sirve como una fuente de Br_2, y la sustitución ocurre por un mecanismo por radicales libres. La reacción se usa para propósitos sintéticos sólo cuando las dos formas de resonancia del radical alílico son equivalentes. De otra manera, se produce una mezcla de bromuros alílicos isoméricos.

Ciclodeceno $\xrightarrow[CCl_4,\ calor]{NBS}$ 3-Bromociclodeceno (56%)

pasando por: [radical alílico ⟷ forma de resonancia]

Sección 10.6 Los dienos se clasifican según sus enlaces dobles, sean éstos **aislados**, **conjugados** o **acumulados**.

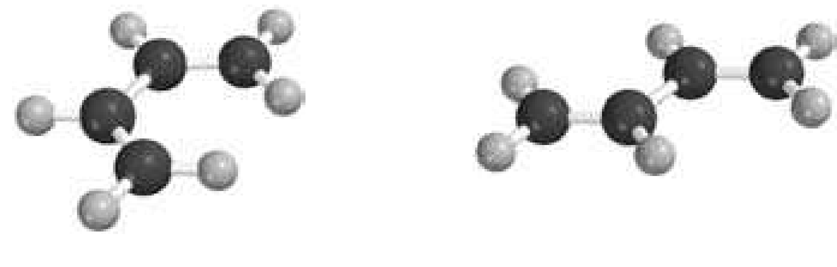
Aislado | Conjugado | Acumulado ($C{=}C{=}CH_2$)

Sección 10.7 Los dienos conjugados son más estables que los dienos aislados, y los dienos acumulados son los menos estables de todos.

Sección 10.8 Los dienos conjugados se estabilizan por deslocalización electróncia hasta el punto de 12-16 kJ/mol (3-4 kcal/mol). El traslape de los orbitales *p* de cuatro carbonos adyacentes con hibridación sp^2 en un dieno conjugado forma un sistema π extendido por medio del cual se deslocalizan los electrones.



Las dos conformaciones más estables de los dienos conjugados son *s*-cis y *s*-trans. Normalmente, la conformación *s*-trans es más estable que la *s*-cis. Ambas conformaciones son planas, lo cual permite a los orbitales *p* traslaparse para formar un sistema π extendido.



s-cis *s*-trans

Sección 10.9 El 1,2-propadieno ($H_2C{=}C{=}CH_2$), también llamado **aleno**, es el dieno acumulado más simple. Los dos enlaces π en un aleno comparten un carbono con hibridación *sp* y están en ángulos rectos entre sí. Ciertos alenos, como el 2,3-pentadieno ($CH_3CH{=}C{=}CHCH_3$), poseen un *eje de quiralidad* y son quirales.

Sección 10.10 El 1,3-butadieno es una sustancia química industrial y se prepara por deshidrogenación del butano. Reacciones de eliminación como la deshidratación y la deshidrohalogenación son rutas comunes para obtener alcadienos.

$$H_2C{=}CHCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{KHSO_4} H_2C{=}CHCH{=}C(CH_3)CH_2CH_3$$

3-Metil-5-hexen-3-ol — 4-Metil-1,3-hexadieno (88%)

La eliminación de manera típica es regioselectiva y forma un dieno conjugado en lugar de un sistema de enlaces dobles de dieno aislado o acumulado.

Sección 10.11 La protonación del carbono terminal de un sistema de dieno conjugado forma un carbocatión alílico que puede ser capturado por el halogenuro nucleófilo en cualquiera de los dos sitios que comparten la carga positiva. El ataque nucleofílico en el carbono adyacente al que se protona forma el producto de *adición 1,2*. La captura en el otro sitio forma el producto de *adición 1,4*.

$$H_2C{=}CHCH{=}CH_2 \xrightarrow{HCl} CH_3CH(Cl)CH{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_2Cl$$

1,3-Butadieno — 3-Cloro-1-buteno (78%) — 1-Cloro-2-buteno (22%)

pasando por: $CH_3\overset{+}{C}H{-}CH{=}CH_2 \longleftrightarrow CH_3CH{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2$

Sección 10.12 La adición 1,4 predomina cuando se adicionan Cl_2 y Br_2 a los dienos conjugados.

Sección 10.13 La adición conjugada de un alqueno (el *dienófilo*) a un dieno conjugado forma un derivado del ciclohexeno en un proceso llamado *reacción de Diels-Alder.* Esta reacción es concertada y estereoespecífica, los sustituyentes que son cis entre sí en el dienófilo permanecen cis en el producto.

CH3 + O O O —benceno, 80°C→ CH3 O O O

trans-1,3-Pentadieno — Anhídrido maleico — Anhídrido 3-metilciclohexeno-4,5-dicarboxílico (81%)

Secciones 10.14 y 10.15 Se cree que la reacción de Diels-Alder procede en un solo paso. Puede lograrse un nivel más profundo de comprensión de los cambios de los enlaces en el estado de transición al examinar las propiedades nodales del orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del dieno y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) del dienófilo.

PROBLEMAS

10.19 Escriba fórmulas estructurales para cada uno de los siguientes compuestos:

a) 3,4-Octadieno

b) (*E,E*)-3,5-Octadieno

c) (*Z,Z*)-1,3-Ciclooctadieno

d) (*Z,Z*)-1,4-Ciclooctadieno

e) (*E,E*)-1,5-Ciclooctadieno
f) (2*E*,4*Z*,6*E*)-2,4,6-Octatrieno
g) 5-Alil-1,3-ciclopentadieno
h) *trans*-1,2-divinilciclopropano
i) 2,4-Dimetil-1,3-pentadieno

10.20 Dé los nombres de la IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos:

a) $H_2C{=}CH(CH_2)_5CH{=}CH_2$

b)

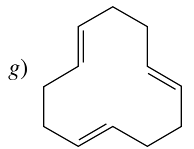
c) $(H_2C{=}CH)_3CH$

d)

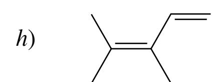
e)

f) $H_2C{=}C{=}CHCH{=}CHCH_3$

g)



h)



10.21 *a*) ¿Qué compuesto de fórmula molecular C_6H_{10} forma 2,3-dimetilbutano por hidrogenación catalítica sobre platino?

b) ¿Cuáles dos compuestos de fórmula molecular $C_{11}H_{20}$ forman 2,2,6,6-tetrametilheptano por hidrogenación catalítica sobre platino?

10.22 Escriba fórmulas estructurales para todos los

a) Dienos conjugados *b*) Dienos aislados *c*) Dienos acumulados

que forman 2,4-dimetilpentano por hidrogenación catalítica.

10.23 Cierta especie de saltamontes secreta una sustancia alénica de fórmula molecular $C_{13}H_{20}O_3$ que actúa como un repelente de hormigas. El esqueleto de carbonos y la ubicación de varios sustituyentes en esta sustancia están indicados en la estructura parcial mostrada. Complete la estructura, agregando enlaces dobles donde sea apropiado.

10.24 Muestre cómo preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir del propeno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a) Bromuro de alilo
b) 1,2-Dibromopropano
c) 1,3-Dibromopropano
d) 1-Bromo-2-cloropropano
e) 1,2,3-Tribromopropano
f) Alcohol alílico
g) 1-Pentin-4-eno ($H_2C{=}CHCH_2C{\equiv}CH$)
h) 1,4-Pentadieno

10.25 Muestre, escribiendo una secuencia adecuada de ecuaciones químicas, cómo preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir de ciclopenteno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a) 2-Ciclopentenol
b) 3-Yodociclopenteno
c) 3-Cianociclopenteno
d) 1,3-Ciclopentadieno
e)

10.26 Dé la estructura, exclusiva de estereoquímica, del producto orgánico principal formado por la reacción de 2,3-dimetil-1,3-butadieno con cada uno de los siguientes:

a) 2 moles H_2, catalizador de platino

b) 1 mol HCl (producto de la adición 1,2)

c) 1 mol HCl (producto de la adición 1,4)

d) 1 mol Br_2 (producto de la adición 1,2)

e) 1 mol Br_2 (producto de la adición 1,4)

f) 2 moles Br_2

g) (anhídrido maleico: anillo de cinco miembros con C=C, dos C=O y O en el anillo)

10.27 Repita el problema anterior para las reacciones del 1,3-ciclohexadieno.

10.28 Dé la estructura del aducto de Diels-Alder entre el 1,3-ciclohexadieno y acetilenodicarboxilato de dimetilo ($CH_3O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C{\equiv}C\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$)

10.29 Dos isómeros constitucionales de fórmula molecular $C_8H_{12}O$ se forman en la siguiente reacción. Ignore la estereoquímica y sugiera estructuras razonables para estos aductos de Diels-Alder.

$$H_3C{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2 \; + \; H_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow{\text{calor}}$$

10.30 El aleno puede ser convertido en un trímero (compuesto A) de fórmula molecular C_9H_{12}. El compuesto A reacciona con acetilenodicarboxilato de dimetilo para formar el compuesto B. Deduzca la estructura del compuesto A.

$$3H_2C{=}C{=}CH_2 \longrightarrow \text{compuesto A} \xrightarrow{CH_3O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C{\equiv}C\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3}$$

(Estructura bicíclica con $H_2C{=}$ exocíclico y dos grupos $\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$)

Compuesto B

10.31 La siguiente reacción forma sólo el producto indicado. ¿Por cuál mecanismo es más probable que ocurra esta reacción?

$$CH_3CH{=}CHCH_2Cl \; + \; C_6H_5{-}SNa \xrightarrow{\text{etanol}} CH_3CH{=}CHCH_2S{-}C_6H_5$$

10.32 Sugiera explicaciones razonables para cada una de las siguientes observaciones:

a) La constante de velocidad de primer orden para la solvólisis de $(CH_3)_2C{=}CHCH_2Cl$ en etanol es más de 6 000 veces mayor que la del cloruro de alilo (25°C).

b) Después de que se dejó reposar una solución de 3-buten-2-ol en ácido sulfúrico acuoso durante una semana, se encontró que contenía tanto 3-buten-2-ol como 2-buten-1-ol.

c) El tratamiento de $CH_3CH{=}CHCH_2OH$ con bromuro de hidrógeno formó una mezcla de 1-bromo-2-buteno y 3-bromo-1-buteno.

d) El tratamiento de 3-buten-2-ol con bromuro de hidrógeno formó la misma mezcla de bromuros que en la parte *c*).

e) El producto principal en las partes *c*) y *d*) fue 1-bromo-2-buteno.

10.33 ¿Cuál es el producto de la adición 1,2 de la reacción mostrada?

$$H_2C{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{HCl}}$$

10.34 El 2-cloro-1,3-butadieno (cloropreno) es el monómero a partir del cual se prepara el elastómero *neopreno*. El 2-cloro-1,3-butadieno es el producto controlado en forma termodinámica formado por la adición de cloruro de hidrógeno a vinilacetileno ($H_2C{=}CHC{\equiv}CH$). El producto principal bajo condiciones de control cinético es el cloruro alénico 4-cloro-1,2-butadieno. Sugiera un mecanismo para explicar la formación de cada producto.

10.35 ¿Cuáles de los siguientes compuestos son quirales?

a) 2-Metil-2,3-hexadieno

b) 4-Metil-2,3-hexadieno

c) 2,4-Dimetil-2,3-pentadieno

10.36 *a*) Describa la geometría molecular esperada para el 1,2,3-butatrieno ($H_2C{=}C{=}C{=}CH_2$).

b) Se esperan dos estereoisómeros para el 2,3,4-hexatrieno ($CH_3CH{=}C{=}C{=}CHCH_3$). ¿Cuál debería ser la relación entre estos dos estereoisómeros?

10.37 Sugiera los reactivos adecuados para llevar a cabo cada paso en la siguiente secuencia sintética:

Br Br *a* *b* O Br Br *c* O O *d* O O O O

10.38 En la literatura química se ha registrado un número muy grande de reacciones de Diels-Alder, muchas de las cuales implican dienos, dienófilos, o ambos, relativamente complicados. Con base en su conocimiento de las reacciones de Diels-Alder, prediga la constitución del aducto de Diels-Alder que esperaría que se formara de las siguientes combinaciones de dienos y dienófilos:

a) OCH_3 $(CH_3)_3SiO$ + $CH_3O_2CC{\equiv}CCO_2CH_3$

b) O + $CH_3O_2CC{\equiv}CCO_2CH_3$

c) CH_2OCH_3 + $H_2C{=}CHNO_2$

10.39 Al dejar en reposo el 1,3-ciclopentadieno se transforma en un compuesto nuevo llamado *diciclopentadieno,* que tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{12}$. La hidrogenación del diciclopentadieno forma el compuesto mostrado. Sugiera una estructura para el diciclopentadieno. ¿Qué clase de reacción está ocurriendo en su formación?

1,3-Ciclopentadieno ⟶ diciclopentadieno ($C_{10}H_{12}$) $\xrightarrow[Pt]{H_2}$ $C_{10}H_{16}$

10.40 La bromación del 1,5-ciclooctadieno con *N*-bromosuccinimida (NBS) forma una mezcla de dos isómeros constitucionales de fórmula $C_8H_{11}Br$. Sugiera estructuras razonables para estos dos isómeros.

1,5-Ciclooctadieno $\xrightarrow{\text{NBS, calor}}$ $C_8H_{11}Br$

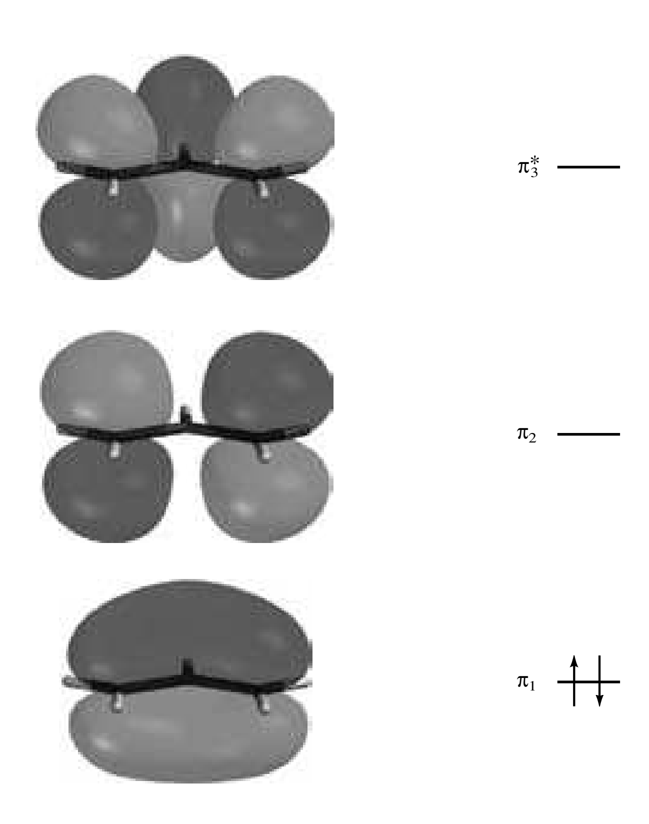
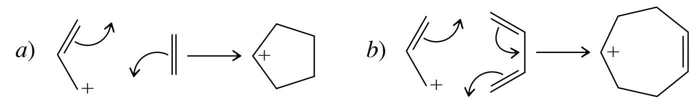
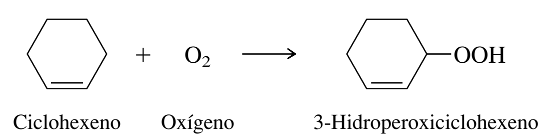


FIGURA 10.11 Los orbitales moleculares π del catión alilo. El catión alilo tiene dos electrones π y están en el orbital marcado π_1.

10.41 Analice los diagramas de orbitales moleculares del catión alilo (figura 10.11) y los presentados antes en este capítulo para el etileno y el 1,3-butadieno (figuras 10.8 y 10.9), para decidir cuál de las siguientes reacciones de cicloadición son permitidas y cuáles son prohibidas de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann.



10.42 Los alquenos experimentan lentamente una reacción en el aire llamada *autoxidación* en la que se forman hidroperóxidos alílicos.



Teniendo en cuenta que el oxígeno tiene dos electrones no apareados $(\cdot\ddot{\underset{..}{O}}:\ddot{\underset{..}{O}}\cdot)$, sugiera un mecanismo razonable para esta reacción.



Arenos y aromaticidad

Esbozo del capítulo

11.1 BENCENO . . . 434
11.2 KEKULÉ Y LA ESTRUCTURA DEL BENCENO . . . 434
11.3 UNA VISIÓN DE RESONANCIA DE LOS ENLACES EN EL BENCENO . . . 436
■ *Benceno, sueños y pensamiento creativo* . . . 437
11.4 LA ESTABILIDAD DEL BENCENO . . . 437
11.5 UNA VISIÓN DE LA HIBRIDACIÓN DE LOS ORBITALES DE LOS ENLACES EN EL BENCENO . . . 439
11.6 LOS ORBITALES MOLECULARES π DEL BENCENO . . . 440
11.7 DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL BENCENO Y SU NOMENCLATURA . . . 441
11.8 HIDROCARBUROS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS . . . 443
■ *Cúmulos de carbono, fulerenos y nanotubos* . . . 445
11.9 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ARENOS . . . 446
11.10 REACCIONES DE ARENOS: UN AVANCE . . . 447
11.11 LA REDUCCIÓN DE BIRCH . . . 447
11.12 HALOGENACIÓN DE ALQUILBENCENOS POR RADICALES LIBRES . . . 449
11.13 OXIDACIÓN DE LOS ALQUILBENCENOS . . . 451
11.14 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN HALOGENUROS BENCÍLICOS . . . 453
11.15 PREPARACIÓN DE ALQUENILBENCENOS . . . 455
11.16 REACCIONES DE ADICIÓN DE ALQUENILBENCENOS . . . 456
11.17 POLIMERIZACIÓN DEL ESTIRENO . . . 457

CAPÍTULO 11

11.18 CICLOBUTADIENO Y CICLOOCTATETRAENO 458
11.19 REGLA DE HÜCKEL 461
11.20 ANULENOS 463
11.21 IONES AROMÁTICOS 465
11.22 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS 469
11.23 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS Y LA REGLA DE HÜCKEL 470
11.24 RESUMEN 472
PROBLEMAS 476

Mecanismos

11.1 La reducción de Birch 448
11.2 Polimerización del estireno por radicales libres 458

En este capítulo y el siguiente se ampliará la cobertura de los sistemas conjugados para incluir los **arenos**. Los arenos son hidrocarburos basados en el anillo de benceno como una unidad estructural. Benceno, tolueno y naftaleno, por ejemplo, son arenos.

H H H H H H
Benceno

CH_3 H H H H H
Tolueno

H H H H H H H H
Naftaleno

Un factor que hace especial la conjugación en arenos es su naturaleza cíclica. Un sistema conjugado que se cierra sobre sí mismo puede tener propiedades muy diferentes de las de los polienos de cadena abierta. Los arenos también se conocen como **hidrocarburos aromáticos**. Usada en este sentido, la palabra *aromático* no tiene ninguna relación con el olor sino con los arenos que son mucho más estables de lo que se podría esperar con base en su fórmula como trienos conjugados. El objetivo de este capítulo es comprender el concepto de **aromaticidad**, conocer qué propiedades del benceno y sus derivados reflejan su estabilidad especial y estudiar las razones para ello. En este capítulo también se examina el efecto de un anillo de benceno como sustituyente. En el capítulo siguiente se describen las reacciones que implican al anillo mismo.

Este capítulo inicia con la historia del benceno, su origen y su estructura. Muchos de los términos que se usan, incluyendo el de *aromaticidad*, son de origen histórico. Se comenzará con el descubrimiento del benceno.

11.1 BENCENO

Faraday es mejor conocido en química por sus leyes de la electrólisis, y en física por proponer la relación entre los campos eléctrico y magnético y demostrar el principio de la inducción electromagnética.

En 1825, Michael Faraday aisló un hidrocarburo nuevo del gas de alumbrado, al que llamó “bicarburo de hidrógeno”. Nueve años después, Eilhardt Mitscherlich, de la Universidad de Berlín, preparó la misma sustancia calentando ácido benzoico con cal, y encontró que era un hidrocarburo que tenía la fórmula empírica C_nH_n.

$$\underset{\text{Ácido benzoico}}{C_6H_5CO_2H} + \underset{\text{Óxido de calcio}}{CaO} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{Benceno}}{C_6H_6} + \underset{\text{Carbonato de calcio}}{CaCO_3}$$

Con el tiempo, debido a su relación con el ácido benzoico, a este hidrocarburo se le nombró *bencina*, y más tarde *benceno*, el nombre por el que se conoce en la actualidad.

El ácido benzoico era conocido desde hacía varios cientos de años antes del experimento de Mitscherlich. Cuando se hacen cortes en su tronco, muchos árboles rezuman materiales resinosos llamados *bálsamos*. Algunos de estos bálsamos son muy fragantes, por lo que alguna vez fueron artículos de comercio muy apreciados, en especial cuando los árboles que los producían sólo podían encontrarse en tierras exóticas y lejanas. La *resina de benzoína* es un bálsamo que se obtiene de un árbol que crece en Java y Sumatra. *Benzoína* es una palabra derivada de su equivalente en francés *benjoin*, la cual a su vez proviene de la palabra árabe *luban jawi,* que significa “incienso de Java”. El ácido benzoico en sí es inodoro, pero puede aislarse con facilidad de la resina de benzoína.

Los compuestos relacionados con el benceno se obtuvieron de extractos de plantas similares. Por ejemplo, una resina de olor agradable conocida como *bálsamo de tolú* se obtuvo de un árbol sudamericano llamado tolú. En la década de 1840 se descubrió que la destilación del bálsamo de tolú formaba un derivado metílico del benceno, el cual, como es lógico, se llamó *tolueno*.

Aunque el benceno y el tolueno en sí no son compuestos fragantes en particular, sus orígenes en extractos de plantas aromáticas determinaron su clasificación, junto con otros compuestos relacionados con ellos, como *hidrocarburos aromáticos*. Los alcanos, alquenos y alquinos pertenecen a otra clase, a la de los **hidrocarburos alifáticos**. La palabra *alifático* proviene del griego *aleiphar* (que significa “aceite” o “ungüento”) y con ella se nombró a los hidrocarburos que se obtenían por la degradación química de las grasas.

El benceno fue preparado a partir del alquitrán de hulla por August W. von Hofmann en 1845. El alquitrán de hulla fue durante muchos años la fuente principal de benceno para su producción industrial, hasta que, alrededor de 1950, las tecnologías basadas en el petróleo se hicieron competitivas. La producción actual es de, aproximadamente, seis millones de toneladas por año en Estados Unidos. Una gran parte de este benceno se convierte en estireno para su uso en la preparación de plásticos y películas de poliestireno.

El tolueno también es una sustancia química orgánica importante. Como la del benceno, su producción industrial inicial era a partir del alquitrán de hulla, pero ahora la mayor parte proviene del petróleo.

11.2 KEKULÉ Y LA ESTRUCTURA DEL BENCENO

La clasificación de los hidrocarburos en alifáticos o aromáticos tuvo lugar en la década de 1860, cuando ya era evidente que había algo especial en el benceno, el tolueno y sus derivados. Sus fórmulas moleculares (el benceno es C_6H_6, el tolueno es C_7H_8) indican que, como los alquenos y alquinos, son insaturados y deberían experimentar reacciones de adición. Sin embargo, bajo condiciones en las que el bromo, por ejemplo, reacciona con rapidez con alquenos y alquinos, el benceno es inerte. El benceno reacciona con Br_2 en presencia de bromuro de hierro(III) como catalizador, pero incluso entonces no se observa la adición. ¡En cambio, ocurre sustitución!

C_6H_6 + Br_2 (Benceno, Bromo) $\xrightarrow{CCl_4}$ no se observa reacción

C_6H_6 + Br_2 $\xrightarrow{FeBr_3}$ C_6H_5Br + HBr

Benceno, Bromo, Bromobenceno, Bromuro de hidrógeno

Además, siempre se obtuvo sólo un producto de monobromación del benceno, lo cual sugiere que todos los átomos de hidrógeno del benceno son equivalentes. La sustitución de un hidrógeno por bromo forma el mismo producto que la sustitución de cualquiera de los otros hidrógenos.

Los químicos llegaron a considerar los seis átomos de carbono del benceno como una unidad estructural fundamental. Podían llevarse a cabo reacciones que alteraran sus sustituyentes, pero la integridad de la unidad de benceno permanecía inalterable. Debe haber algo "especial" en el benceno que lo hace inerte a muchos de los reactivos que se adicionan a alquenos y alquinos.

En 1866, sólo unos cuantos años después de publicar sus ideas acerca de lo que ahora se conoce como la teoría estructural de la química orgánica, August Kekulé la aplicó a la estructura del benceno. Basó su razonamiento en tres premisas:

1. El benceno es C_6H_6.
2. Todos los hidrógenos del benceno son equivalentes.
3. La teoría estructural requiere de cuatro enlaces para cada carbono.

Kekulé propuso la idea arriesgada de que los seis átomos de carbono del benceno estaban unidos formando un anillo. Podían acomodarse cuatro enlaces en cada carbono con un sistema que alterna enlaces sencillos y dobles, con un hidrógeno en cada carbono.

En 1861, Johann Josef Loschmidt, quien más tarde sería profesor en la Universidad de Viena, publicó en forma privada un libro que contenía una fórmula estructural para el benceno, similar a la que Kekulé propondría cinco años después. El libro de Loschmidt llegó a pocos lectores, por lo que sus ideas no fueron bien conocidas.

Pronto se descubrió un defecto en la estructura de Kekulé para el benceno. La estructura de Kekulé requiere que los patrones de disustitución 1,2- y 1,6- creen compuestos diferentes (isómeros).

¿Cuántos isómeros de C_6H_6 puede escribir? Un artículo en el ejemplar de marzo de 1994 de *Journal of Chemical Education* (pp. 222-224) afirma que hay varios cientos y presenta fórmulas estructurales para 25 de ellos.

Derivado del benceno 1,2-disustituido

Derivado del benceno 1,6-disustituido

Los dos carbonos sustituidos están unidos por un enlace doble en una estructura, pero por un enlace sencillo en la otra. Debido a que no se conocían tales casos de isomerismo en derivados del benceno, y no podía encontrarse ninguno, Kekulé sugirió que podían existir dos estructuras isoméricas, pero que se interconvertían demasiado rápido para ser separadas.

rápido

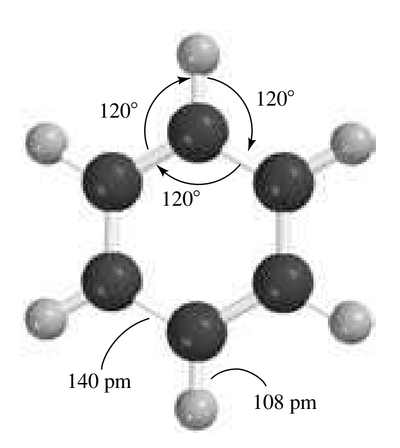


FIGURA 11.1 Distancias de enlace y ángulos de enlace del benceno.

Las ideas de Kekulé sobre la estructura del benceno dejaron sin respuesta una cuestión importante. ¿Qué hay en el benceno que lo hace comportarse en forma tan diferente a otros compuestos insaturados? Se verá en este capítulo que la respuesta es simple: la baja reactividad del benceno y sus derivados refleja su estabilidad especial. Kekulé estaba equivocado. *El benceno no es un ciclohexatrieno ni un par de isómeros del ciclohexatrieno que se equilibran con rapidez*. Pero no había forma en que Kekulé pudiera acertar dado el estado de los conocimientos químicos en esa época. Después de todo, ni siquiera se había descubierto todavía el electrón. Serían las teorías electrónicas del enlace del siglo XX las que proporcionarían ideas acerca de por qué es tan estable el benceno. Se esbozarán estas teorías en forma breve. Pero primero se verá la estructura del benceno con más detalle.

El benceno es plano y su esqueleto de carbonos tiene la forma de un hexágono regular. No hay evidencia de que tenga enlaces sencillos y dobles alternantes. Como se muestra en la figura 11.1, todos los enlaces carbono-carbono son de la misma longitud (140 pm) y los ángulos de enlace de 120° corresponden a la hibridación sp^2 perfecta. Es interesante que las distancias de enlace de 140 pm en el benceno están exactamente a medio camino entre la distancia de enlace sencillo sp^2-sp^2 típica de 146 pm y la distancia del enlace doble sp^2-sp^2 de 134 pm. Si las distancias de enlace se relacionan con el tipo de enlace, ¿qué clase de enlace carbono-carbono es el que se encuentra a medio camino entre un enlace sencillo y un enlace doble en longitud?

11.3 UNA VISIÓN DE RESONANCIA DE LOS ENLACES EN EL BENCENO

Las teorías del enlace en el benceno del siglo XX dan un panorama más claro de la aromaticidad. Se comenzará con una descripción de resonancia del benceno.

Las dos estructuras de Kekulé para el benceno tienen el mismo ordenamiento de átomos, pero difieren en la colocación de los electrones. Por tanto, son formas de resonancia, y ninguna por sí sola describe en forma correcta los enlaces en la molécula real. Como un híbrido de las dos estructuras de Kekulé, el benceno es representado con frecuencia por un hexágono que contiene un círculo inscrito.

es equivalente a

Robinson recibió el premio Nobel de Química en 1947 por sus estudios acerca de productos naturales. También quizá fue el primero en usar flechas curvas para indicar el movimiento de los electrones.

El símbolo del círculo en un hexágono fue sugerido por primera vez por el químico inglés sir Robert Robinson para representar lo que llamó el "sexteto aromático", los seis electrones π deslocalizados de los tres enlaces dobles. El símbolo de Robinson es un recurso taquigráfico conveniente que ahorra tiempo, pero las fórmulas tipo Kekulé son mejores para contar los electrones y seguirles la pista, en especial en reacciones químicas.

Benceno, sueños y pensamiento creativo

En las ceremonias celebradas en Berlín en 1890 por el 25 aniversario de la estructura del benceno que propuso, August Kekulé recordó los orígenes de su visión de la estructura del benceno.

> Estaba sentado y escribía para mi libro de texto, pero las cosas no iban bien; mi mente estaba ocupada con otros asuntos. Giré la silla hacia la chimenea y comencé a dormitar. Una vez más los átomos danzaban ante mis ojos. Esta vez grupos más pequeños permanecieron humildemente en el fondo. Mi ojo mental, agudizado por apariciones repetidas de la misma clase, ahora distinguía unidades más grandes de diversas formas. Hileras largas, con frecuencia unidas en forma más densa; todo en movimiento, retorciéndose y girando como serpientes. Y observé, ¿qué fue eso? Una de las serpientes atrapó su propia cola y de manera burlona giraba ante mis ojos. Desperté, como tocado por un rayo; esta vez, también, pasé el resto de la noche descifrando las consecuencias de esta hipótesis.*

Al concluir sus comentarios, Kekulé fusionó su defensa de la imaginación creativa con los estándares rigurosos de la ciencia, recordando a su público:

> Debemos aprender a soñar, entonces quizá encontraremos la verdad. Pero debemos tener cuidado de publicar nuestros sueños antes de que hayan sido puestos a prueba por la comprensión despierta.

La imagen de un círculo de serpientes girando evoca un cuadro gráfico que llama nuestra atención cuando se relaciona por primera vez con el modelo de Kekulé para la estructura del benceno. Sin embargo, se ha expresado la opinión de que Kekulé podría haber caído en una hipérbole durante su discurso. El profesor John Wotiz de la Universidad del Sur de Illinois, sugiere que los descubrimientos en la ciencia son el resultado de un análisis disciplinado de un cuerpo de observaciones experimentales suficiente para progresar a un nivel más alto de comprensión. La opinión de Wotiz de que el relato de Kekulé es más fantástico que preciso ha desencadenado una controversia con ramificaciones que van más allá de la historia de la química orgánica. ¿Cómo se origina el pensamiento creativo? ¿Qué podemos hacer para volvernos más creativos? Debido a que estas cuestiones han interesado a los psicólogos durante décadas, la idea de un somnoliento Kekulé, que es más creativo que un Kekulé alerta, se vuelve algo más que sólo una historia encantadora que una vez narró sobre sí mismo.

*Las citas de Kekulé fueron tomadas del artículo biográfico de K. Hafner publicado en *Angewandte Chemie* (edición internacional en inglés), vol. 18:641-651; 1979.

PROBLEMA 11.1

Escriba fórmulas estructurales para el tolueno ($C_6H_5CH_3$) y para el ácido benzoico ($C_6H_5CO_2H$) *a*) como las dos formas de resonancia de Kekulé y *b*) con el símbolo de Robinson.

Debido a que los carbonos que tienen un enlace sencillo en una forma de resonancia tienen un enlace doble en la otra, la descripción de la resonancia es consistente con las distancias de los enlaces carbono-carbono observadas en el benceno. Estas distancias no sólo son todas idénticas sino también son intermedias entre las longitudes del enlace sencillo y el enlace doble típicas.

Se ha llegado a asociar la deslocalización electrónica con un aumento en la estabilidad. Sólo con esa base, el benceno debería estabilizarse. Sin embargo, difiere de otros sistemas conjugados que se han visto, en que sus electrones π están deslocalizados sobre un sistema *conjugado cíclico*. Ambas estructuras de Kekulé del benceno son de igual energía, y uno de los principios de la teoría de resonancia es que la estabilización es mayor cuando las estructuras contribuyentes son de energía similar. La conjugación cíclica en el benceno, entonces, conduce a una mayor estabilización que la que se observa en trienos conjugados no cíclicos. Cuánto mayor puede estimarse a partir de los calores de hidrogenación.

11.4 LA ESTABILIDAD DEL BENCENO

La hidrogenación del benceno y otros arenos es más difícil que la hidrogenación de alquenos y alquinos. Dos de los catalizadores más activos son el rodio y el platino, y es posible hidrogenar arenos en presencia de estos catalizadores a temperatura ambiente y con poca presión. El benceno consume tres equivalentes molares de hidrógeno para formar ciclohexano.

Benceno + $3H_2$ $\xrightarrow[\text{ácido acético, 30°C}]{\text{Pt}}$ Ciclohexano (100%)

Benceno | Hidrógeno (presión 2 a 3 atm) | Ciclohexano (100%)

Los catalizadores de níquel, aunque más baratos que el rodio y el platino, son menos activos. La hidrogenación de arenos en presencia de níquel requiere temperaturas elevadas (100 a 200°C) y presiones altas (100 atm).

El calor de hidrogenación medido de benceno a ciclohexano es, por supuesto, el mismo, sin importar el catalizador, y es de 208 kJ/mol (49.8 kcal/mol). Para tener una perspectiva de este valor, puede compararse con los calores de hidrogenación del ciclohexeno y el 1,3-ciclohexadieno, como se muestra en la figura 11.2. La característica más notable de la figura 11.2 es que el calor de hidrogenación del benceno, con tres "enlaces dobles", es menor que el calor de hidrogenación de los dos enlaces dobles del 1,3-ciclohexadieno.

Como se ha estudiado, se puede decir que se desprenden alrededor de 125 kJ/mol (30 kcal/mol) siempre que es hidrogenado un enlace doble. Cuando el benceno se combina con tres moléculas de hidrógeno, la reacción es mucho menos exotérmica de lo que sería con base en una estructura de 1,3,5-ciclohexatrieno para el benceno.

¿Cuánto menos? Debido a que el 1,3,5-ciclohexatrieno no existe (si existiera, se relajaría al instante a benceno), no se puede medir su calor de hidrogenación para compararlo con el del benceno. Se puede aproximar el calor de hidrogenación del 1,3,5-ciclohexatrieno como si fuera igual a tres veces el calor de hidrogenación del ciclohexeno, o un total de 360 kJ/mol (85.8 kcal/mol). El calor de hidrogenación del benceno es 152 kJ/mol (36 kcal/mol) *menos* de lo esperado para un 1,3,5-ciclohexatrieno hipotético con enlaces dobles sin interacciones. Ésta es la **energía de resonancia** del benceno. Es una medida de cuánto más estable es el benceno de lo que se podría predecir con base en su fórmula como un par de 1,3,5-ciclohexatrienos que se interconvierten con rapidez.

Se llega a una conclusión similar cuando se compara el benceno con el trieno conjugado de cadena abierta (*Z*)-1,3,5-hexatrieno. Aquí se comparan dos moléculas reales, ambos trienos conjugados, pero uno es cíclico y el otro no. El calor de hidrogenación del (*Z*)-1,3,5-hexatrie-

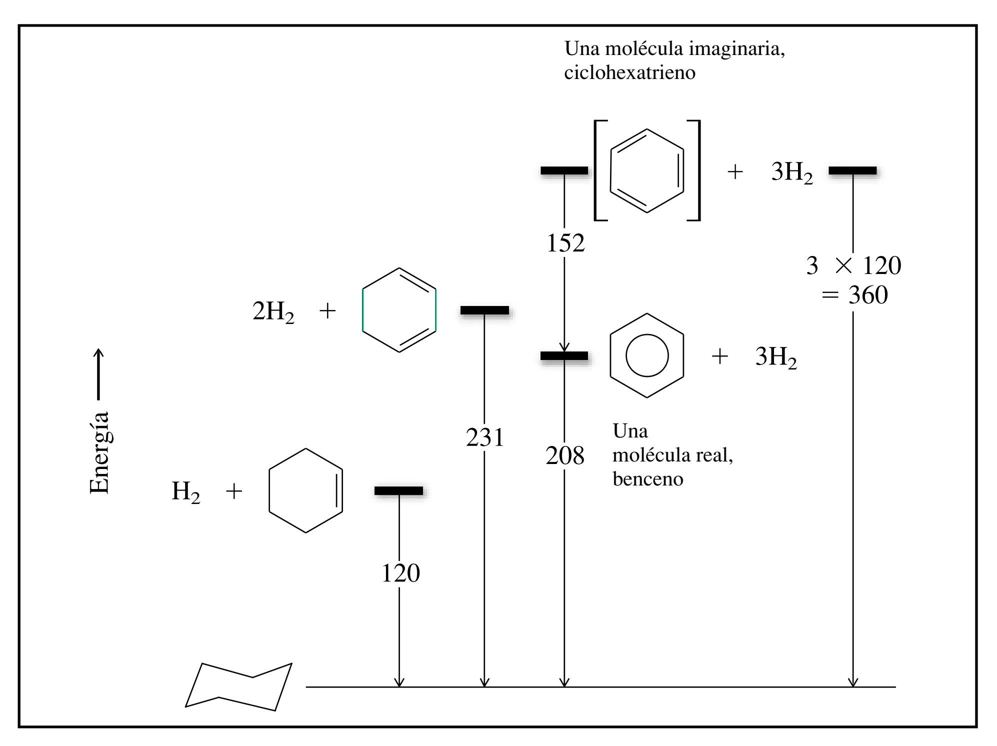


FIGURA 11.2 Calores de hidrogenación del ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, un 1,3,5-ciclohexatrieno hipotético y el benceno. Todos los calores de hidrogenación están en kilojoules por mol.

no es 337 kJ/mol (80.5 kcal/mol), un valor que es 129 kJ/mol (30.7 kcal/mol) mayor que el del benceno.

$$\text{(Z)-1,3,5-Hexatrieno} + 3H_2 \longrightarrow CH_3(CH_2)_4CH_3 \qquad \Delta H^\circ = -337\ \text{kJ}\ (-80.5\ \text{kcal})$$

(*Z*)-1,3,5-Hexatrieno Hidrógeno Hexano

El valor preciso de la energía de resonancia del benceno depende del compuesto elegido como referencia, como lo ilustran las comparaciones con el 1,3,5-ciclohexatrieno y el (*Z*)-1,3,5-hexatrieno. Lo importante es que la energía de resonancia del benceno es bastante grande, seis a diez veces la de un trieno conjugado. Es este gran incremento de la energía de resonancia el que coloca al benceno y compuestos relacionados en una categoría separada que es llamada *aromática*.

PROBLEMA 11.2

Los calores de hidrogenación del ciclohepteno y el 1,3,5-cicloheptatrieno son 110 kJ/mol (26.3 kcal/mol) y 305 kJ/mol (73.0 kcal/mol), respectivamente. En ambos casos, el cicloheptano es el producto. ¿Cuál es la energía de resonancia del 1,3,5-cicloheptatrieno? ¿Cómo se compara con la energía de resonancia del benceno?

11.5 UNA VISIÓN DE LA HIBRIDACIÓN DE LOS ORBITALES DE LOS ENLACES EN EL BENCENO

Los hechos estructurales de que el benceno es plano, de que todos los ángulos de enlace son de 120° y que cada carbono está enlazado a otros tres carbonos, sugieren la hibridación sp^2 para el carbono y la estructura de enlaces σ que se muestra en la figura 11.3*a*.

Además de sus tres orbitales híbridos sp^2, cada carbono tiene un orbital 2*p* medio lleno que puede participar en enlaces π. En la figura 11.3*b* se muestra el sistema π continuo que abarca a todos los carbonos y que resulta del traslape de estos orbitales 2*p*. Los seis electrones π del benceno están deslocalizados sobre los seis carbonos.

El mapa del potencial electrostático del benceno (figura 11.3*c*) muestra regiones de alta densidad electrónica arriba y debajo del plano del anillo, que es donde se esperaría que estuvieran los electrones (electrones π) atraídos con menos fuerza. En el capítulo 12 se verá cómo

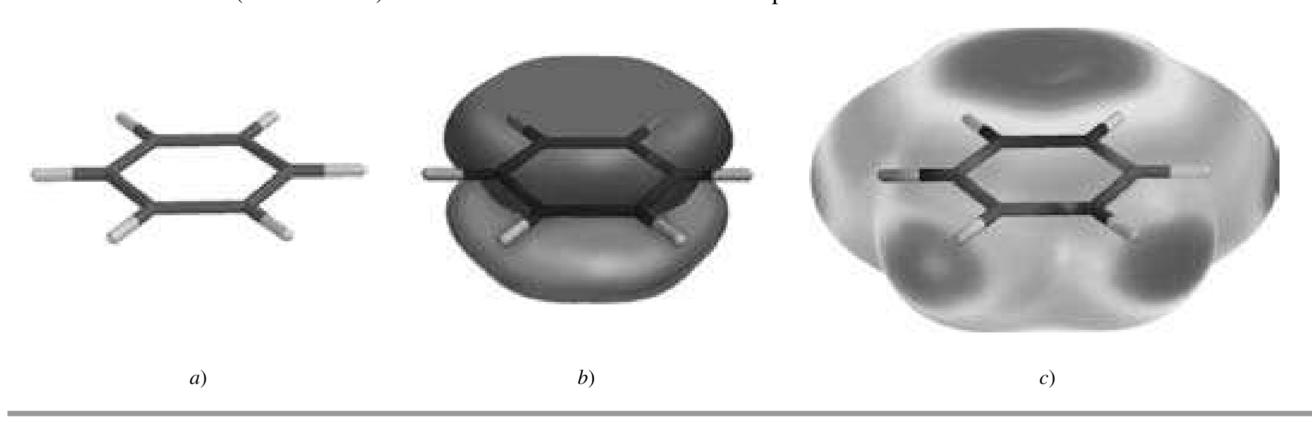


FIGURA 11.3 *a*) La estructura de enlaces mostrada en el modelo de tubo del benceno son enlaces σ. *b*) Cada carbono tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital 2*p* perpendicular a la estructura σ. El traslape de los orbitales 2*p* genera un sistema π que abarca el anillo entero. *c*) Mapa del potencial electrostático del benceno. El área roja en el centro corresponde a la región arriba y debajo del plano del anillo donde se concentran los electrones π. (Vea sección a color, p. C-8.)

esta región de alta densidad electrónica es responsable de la reactividad química característica del benceno y compuestos relacionados.

11.6 LOS ORBITALES MOLECULARES π DEL BENCENO

El dibujo del benceno como una estructura plana de enlaces σ con seis electrones en un orbital π deslocalizado es útil, pero superficial. Seis electrones no pueden ocupar en forma simultánea cualquier orbital, sea un orbital atómico o un orbital molecular. Se puede arreglar esto con la visión de orbitales moleculares, más preciso, que se muestra en la figura 11.4. Se aprendió en la sección 2.4 que cuando los orbitales atómicos (OA) se combinan para formar orbitales moleculares (OM), el número final de OM debe ser igual al número original de OA. Por tanto, los seis OA 2*p* de seis carbonos con hibridación sp^2 se combinan para formar seis OM π del benceno.

Los orbitales en la figura 11.4 están ordenados de acuerdo con su energía creciente. Tres orbitales son de enlace; tres son de antienlace. Cada uno de los tres OM de enlace contiene dos electrones, lo que explica los seis electrones π del benceno. No hay electrones en los OM de antienlace del benceno. Se dice que el benceno tiene una configuración electrónica π de **capa completa**.

En la figura 11.4 también se muestra el traslape de los orbitales y las propiedades nodales de los OM del benceno. Se recordará que una función de onda cambia de signo al pasar por un plano nodal y es cero en el nodo (sección 1.1). Todas las interacciones orbitales en el orbital de menor energía π_1 son de enlace; por consiguiente, π_1 no tiene nodos. Los otros dos or-

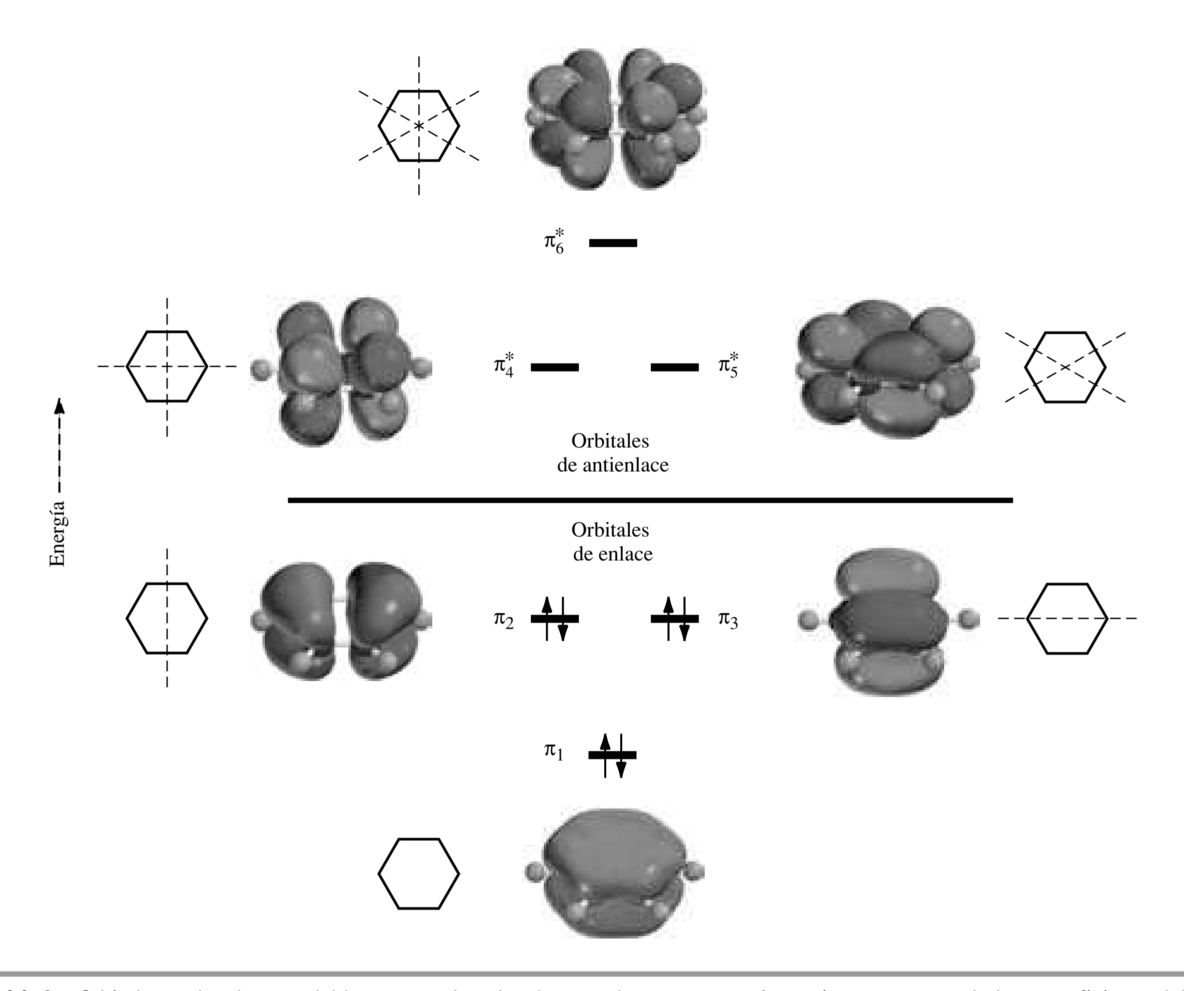


FIGURA 11.4 Orbitales moleculares π del benceno ordenados de acuerdo con su energía creciente y mostrando las superficies nodales. Los seis electrones π del benceno ocupan los tres orbitales de menor energía, todos los cuales son de enlace.

bitales de enlace π_2 y π_3 tienen un plano nodal cada uno. Los primeros dos orbitales de antienlace π_4^* y π_5^* tienen dos planos nodales cada uno. El orbital de mayor energía π_6^* tiene tres planos nodales. Todos los orbitales *p* adyacentes están fuera de fase entre sí en π_6^*; todas las interacciones son de antienlace.

El patrón de energía de los orbitales es diferente para el benceno de lo que sería si los seis electrones π estuvieran confinados en tres enlaces dobles sin interacción. La deslocalización proporcionada por la conjugación cíclica en el benceno causa que sus electrones π se mantengan unidos con más fuerza de lo que estarían en ausencia de conjugación cíclica. El enlace más fuerte de sus electrones π es el factor más responsable de la estabilidad especial del benceno: la aromaticidad.

Más adelante en este capítulo se estudiarán los criterios para la aromaticidad con más detalle, para conocer cómo se aplican a los polienos cíclicos de anillo de tamaños diferentes. En las siguientes secciones se introduce la química de compuestos que contienen un anillo de benceno como una unidad estructural. Se comenzará con la forma en que se nombran.

11.7 DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL BENCENO Y SU NOMENCLATURA

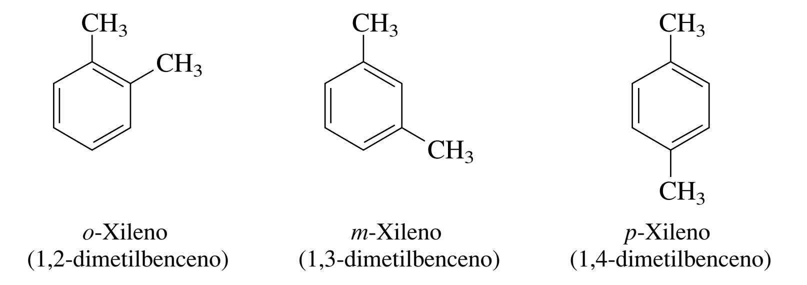
Todos los compuestos que contienen un anillo de benceno son aromáticos, y los derivados sustituidos del benceno forman la clase más grande de compuestos aromáticos. Muchos de esos compuestos se nombran al poner el nombre del sustituyente como prefijo de *benceno*.

Br | $C(CH_3)_3$ | NO_2

Bromobenceno | *ter*-Butilbenceno | Nitrobenceno

Muchos derivados monosustituidos simples del benceno tienen nombres comunes que se han conservado en el sistema de la IUPAC. En la tabla 11.1 se listan algunos de los más importantes.

Los derivados dimetilados del benceno se llaman *xilenos*. Hay tres isómeros del xileno, los derivados sustituidos *orto* (*o*)-, *meta* (*m*)- y *para* (*p*)-.



o-Xileno (1,2-dimetilbenceno) | *m*-Xileno (1,3-dimetilbenceno) | *p*-Xileno (1,4-dimetilbenceno)

El prefijo *orto* significa un anillo de benceno 1,2-disustituido; *meta* significa 1,3-disustituido, y *para* significa 1,4-disustituido. Los prefijos *o*, *m* y *p* pueden usarse cuando una sustancia es nombrada como un derivado del benceno o cuando se usa un nombre base específico (como acetofenona). Por ejemplo,

Cl, Cl | NO_2, CH_3 | O, C, CH_3, F

o-Diclorobenceno (1,2-diclorobenceno) | *m*-Nitrotolueno (3-nitrotolueno) | *p*-Fluoroacetofenona (4-fluoroacetofenona)

TABLA 11.1 Nombres de algunos derivados del benceno encontrados con frecuencia

Estructura	Nombre sistemático	Nombre común*
C_6H_5CHO	Bencenocarbaldehído	Benzaldehído
C_6H_5COOH	Ácido bencenocarboxílico	Ácido benzoico
$C_6H_5CH{=}CH_2$	Vinilbenceno	Estireno
$C_6H_5COCH_3$	Fenil metil cetona	Acetofenona
C_6H_5OH	Bencenol	Fenol
$C_6H_5OCH_3$	Metoxibenceno	Anisol
$C_6H_5NH_2$	Bencenamina	Anilina

*Estos nombres comunes son aceptables en la nomenclatura de la IUPAC y son los que se usarán en este texto.

PROBLEMA 11.3

Escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

a) *o*-Etilanisol

b) *m*-Cloroestireno

c) *p*-Nitroanilina

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El compuesto base en el *o*-etilanisol es el anisol. El anisol, como se muestra en la tabla 11.1, tiene un sustituyente metoxi (CH_3O—) en el anillo de benceno. El grupo etilo en el *o*-etilanisol está unido al carbono adyacente al que lleva el sustituyente metoxi.

OCH_3, CH_2CH_3

o-Etilanisol

Los prefijos *o*, *m* y *p* *no* se usan cuando tres o más sustituyentes están presentes en el benceno; en su lugar deben usarse localizadores numéricos.

4-Etil-2-fluoroanisol 2,4,6-Trinitrotolueno 3-Etil-2-metilanilina

En estos ejemplos, el nombre base del derivado del benceno determina el carbono en el que comienza la numeración: el anisol tiene su grupo metoxi en C-1, el tolueno tiene su grupo metilo en C-1 y la anilina tiene su grupo amino en C-1. La dirección de la numeración se elige de manera de dar a la siguiente posición sustituida el número menor sin tomar en consideración cuál sea el sustituyente. *El orden de aparición de los sustituyentes en el nombre es alfabético*. Cuando ningún nombre base simple, aparte del benceno, es apropiado, las posiciones son numeradas a modo de asignar el localizador más bajo en el primer punto de diferencia. Por tanto, cada uno de los siguientes ejemplos es nombrado como un derivado 1,2,4-trisustituido del benceno, y no como un 1,3,4-derivado:

La regla del "primer punto de diferencia" se introdujo en la sección 2.14.

1-Cloro-2,4-dinitrobenceno 4-Etil-1-fluoro-2-nitrobenceno

Cuando el anillo de benceno es nombrado como un sustituyente, la palabra *fenil* representa C_6H_5—. Del mismo modo, un areno nombrado como un sustituyente se llama un grupo *arilo*. Un grupo *bencilo* es $C_6H_5CH_2$—.

2-Feniletanol Bromuro de bencilo

Bifenilo es el nombre de la IUPAC aceptado para el compuesto en el que dos anillos de benceno están unidos por un enlace sencillo.

Bifenilo *p*-Clorobifenilo

11.8 HIDROCARBUROS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS

Los miembros de una clase de arenos llamados **hidrocarburos policíclicos aromáticos** poseen energías de resonancia considerables debido a que cada uno es una colección de anillos de benceno fusionados.

El naftaleno, el antraceno y el fenantreno son los tres miembros más simples de esta clase. Todos están presentes en el alquitrán de hulla, una mezcla de sustancias orgánicas formadas cuando el carbón es convertido en coque al calentarlo a temperaturas elevadas (alrededor de 1 000°C) en ausencia de aire. El naftaleno es bicíclico (tiene dos anillos) y sus dos anillos bencénicos comparten un lado común. El antraceno y el fenantreno son hidrocarburos tricíclicos aromáticos. El antraceno tiene tres anillos fusionados en un modo "lineal"; una fusión "angu-

El naftaleno es un sólido cristalino blanco que se funde a 80°C y se sublima con facilidad. Tiene un olor característico y se usó durante un tiempo como repelente de polillas.

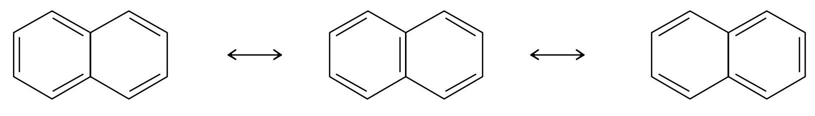
lar" caracteriza al fenantreno. Las fórmulas estructurales del naftaleno, antraceno y fenantreno se muestran junto con el sistema de numeración usado para nombrar a sus derivados sustituidos:

Areno:	Naftaleno	Antraceno	Fenantreno
Energía de resonancia:	255 kJ/mol (61 kcal/mol)	347 kJ/mol (83 kcal/mol)	381 kJ/mol (91 kcal/mol)

PROBLEMA 11.4

¿Cuántos derivados monoclorados del antraceno son posibles? Escriba sus fórmulas estructurales y dé sus nombres de la IUPAC.

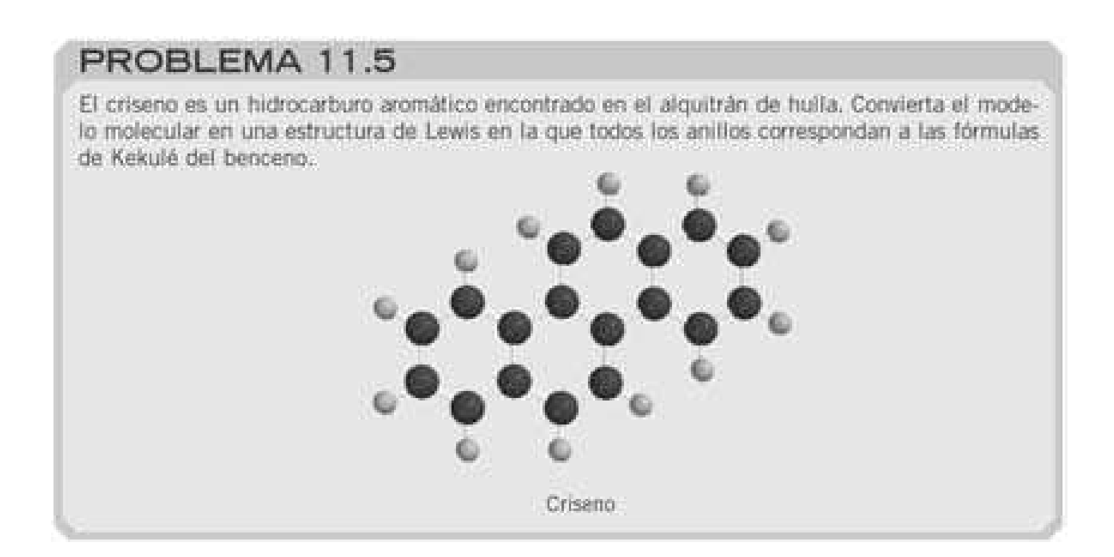
En general, la estructura de resonancia más estable para un hidrocarburo policíclico aromático es la que tiene el mayor número de anillos que corresponden a las fórmulas de Kekulé para el benceno. El naftaleno es un ejemplo bastante típico:



Forma de resonancia más estable: contribuyente principal

Sólo el anillo izquierdo corresponde al benceno de Kekulé. | Ambos anillos corresponden al benceno de Kekulé. | Sólo el anillo derecho corresponde al benceno de Kekulé.

Observe que el antraceno no puede representarse por una estructura de Lewis única, en la que los tres anillos correspondan a la fórmula de Kekulé del benceno, pero el fenantreno sí se puede representar.



PROBLEMA 11.5

El criseno es un hidrocarburo aromático encontrado en el alquitrán de hulla. Convierta el modelo molecular en una estructura de Lewis en la que todos los anillos correspondan a las fórmulas de Kekulé del benceno.

Criseno

Se conoce una gran cantidad de hidrocarburos policíclicos aromáticos. Muchos se han sintetizado en el laboratorio, y varios de los otros son productos de la combustión. El benzo[a]pireno, por ejemplo, está presente en el humo del tabaco, contamina los alimentos asados en parrillas y se acumula en el hollín de las chimeneas. El benzo[a]pireno es un **carcinógeno** (una sustan-

cia causante de cáncer). En el hígado se convierte en un epoxidiol que puede inducir mutaciones que conducen al crecimiento incontrolado de ciertas células.

oxidación
en el hígado

O
HO
OH

Benzo[a]pireno

9,10-Epoxi-7,8-dihidroxi-
7,8,9,10-tetrahidrobenzo[a]pireno

En 1775, el cirujano inglés sir Percivall Pott sugirió que el cáncer de escroto que padecían los deshollinadores de chimeneas era causado por el hollín. Esta fue la primera propuesta de que el cáncer podía ser causado por sustancias químicas presentes en el lugar de trabajo.

Cúmulos de carbono, fulerenos y nanotubos

El premio Nobel de Química de 1996 fue otorgado a los profesores Harold W. Kroto (Universidad de Sussex), Robert F. Curl y Richard E. Smalley (ambos de la Universidad Rice) por su trabajo innovador que implicaba carbono elemental y que abrió un área nueva de la química. Su trabajo comenzó cuando Kroto se preguntó si los poliacetilenos del tipo HC≡C—(C≡C)$_n$—C≡CH podrían estar presentes en el espacio interestelar y realizó algunos experimentos para probar esta idea mientras visitaba a Curl y Smalley en Rice, en la primavera de 1984. Smalley había desarrollado un método para la evaporación de metales inducida por láser a presión muy baja, y fue capaz de medir los pesos moleculares de los diversos cúmulos de átomos producidos. Kroto, Curl y Smalley pensaron que al aplicar esta técnica al grafito (figura 11.5), el carbono vaporizado producido podría ser similar al producido por una estrella rica en carbono.

Cuando llevaron a cabo el experimento en el otoño de 1985, Kroto, Curl y Smalley encontraron que bajo ciertas condiciones una especie con una fórmula molecular de C_{60} estaba presente en cantidades mucho mayores que cualquier otra. Al especular sobre lo que podría ser C_{60}, concluyeron que su estructura más probable era el cúmulo esférico de átomos de carbono mostrados en la figura 11.6 y sugirieron que se llamara *buckminsterfulereno* debido a su semejanza con los domos geodésicos popularizados por el arquitecto e inventor estadounidense R. Buckminster Fuller. (Con frecuencia, también se conoce como "buckybalón".) Otros cúmulos de carbono, algunos más grandes que C_{60} y algunos menores, también se formaron en el experimento; el término general *fulereno* se refiere a esos cúmulos de carbono.

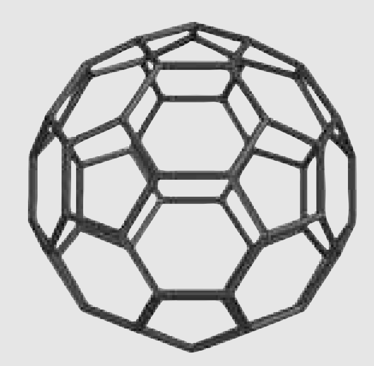


FIGURA 11.6 Buckminsterfulereno (C_{60}). Todos los carbonos son equivalentes y ninguno de los anillos de cinco miembros es adyacente uno a otro.

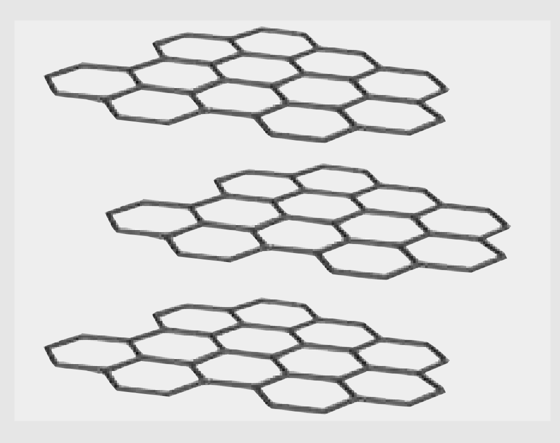


FIGURA 11.5 El grafito es una forma de carbono elemental compuesto por láminas paralelas de anillos de tipo bencénico fusionados.

Todos los átomos de carbono en el buckminsterfulereno son equivalentes y tienen hibridación *sp*^{2}; cada uno pertenece de manera simultánea a un anillo de cinco miembros y a dos anillos de seis miembros tipo benceno. La tensión causada por la distorsión de los anillos por coplanaridad está distribuida por igual entre todos los carbonos.

La confirmación de su estructura requirió aislar suficiente C_{60} para aplicar técnicas modernas de determinación de la estructura. Un salto cuántico en la investigación del fulereno se dio en 1990, cuando un equipo dirigido por Wolfgang Krätschmer, del Instituto Max Planck para Física Nuclear en Heidelberg, y Donald Huffman de la Universidad de Arizona, preparó con éxito buckminsterfulereno en cantidades suficientes para su aislamiento, purificación y estudio detallado. La estructura no

(*continúa*)

(continuación)

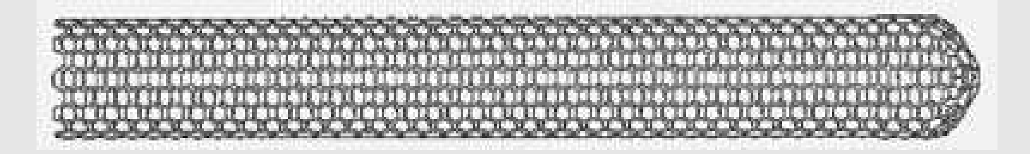


FIGURA 11.7 Una porción de un nanotubo. El extremo cerrado es la mitad de una buckybalón. La longitud principal no puede cerrarse mientras todos los anillos sean hexágonos.

sólo mostró ser correcta, sino que los científicos académicos e industriales alrededor del mundo aprovecharon la oportunidad de disponer de C_{60} en cantidades suficientes para estudiar sus propiedades.

La especulación sobre la estabilidad de C_{60} se centró en el grado en que la aromaticidad asociada con sus 20 anillos bencénicos es degradada por su falta de planaridad y la tensión angular que la acompaña. Ahora está claro que C_{60} es una sustancia relativamente reactiva, que reacciona con muchas sustancias con las cuales el benceno en sí es inerte. Muchas de estas reacciones se caracterizan por ser de adición al buckminsterfulereno, convirtiendo los carbonos con hibridación sp^2 en hibridación sp^3 y reduciendo la tensión general.

El campo de la química de los fulerenos se amplió en una dirección inesperada en 1991, cuando Sumio Iijima, de los Laboratorios NEC de Investigación Fundamental en Japón descubrió cúmulos fibrosos de carbono en una de sus preparaciones de fulerenos. Esto condujo, en poco tiempo, a sustancias del tipo representado en la figura 11.7 llamadas *nanotubos de una sola capa.* La mejor forma de pensar respecto a este material es imaginarlo como un fulereno "alargado". Tome una molécula de C_{60}, córtela a la mitad y coloque un tubo cilíndrico de anillos de carbono de seis miembros fusionados entre las dos mitades.

Hasta ahora, la importancia de la química de los cúmulos de carbono ha sido el descubrimiento de nuevos conocimientos. Muchos científicos piensan que las primeras aplicaciones industriales de los fulerenos se basarán en sus propiedades eléctricas novedosas. El buckminsterfulereno es un aislante, pero tiene una afinidad electrónica alta y es un superconductor en su forma reducida. Los nanotubos han despertado mucho interés por sus propiedades eléctricas y por ser fuentes potenciales de fibras de carbono muy resistentes y de gran fuerza.

La pregunta que dio inicio a la historia del fulereno, la posibilidad de que se formaran cúmulos de carbono en las estrellas, obtuvo una respuesta en el año 2000, cuando un equipo de geoquímicos dirigido por Luann Becker (Universidad de Hawai) y Robert J. Poreda (Universidad de Rochester), reportó el hallazgo de fulerenos en sedimentos antiguos. Estos sedimentos en particular se formaron hace 251 millones de años, un tiempo que coincide con el límite del período Pérmico-Triásico (P-T), que marca la mayor extinción masiva en la historia de la Tierra. La extinción P-T fue mucho más devastadora que la extinción en el periodo Cretácico-Terciario (C-T), más conocido por la desaparición de los dinosaurios hace 65 millones de años. Se cree ampliamente que la extinción C-T se desencadenó cuando un cometa impactó con la Tierra, lanzando nubes de escombros que oscurecieron el cielo y ocasionaron la pérdida de la vegetación con que se alimentaban los dinosaurios y otros animales grandes.

La posibilidad de que un impacto aún mayor causara la extinción P-T recibió apoyo cuando Becker y Poreda encontraron que átomos de helio y argón estaban presentes en los núcleos internos de algunos de los fulerenos de los sedimentos del límite P-T. Lo especial de los átomos atrapados en el fulereno es que las mezclas de isótopos de helio y argón parecen más mezclas isotópicas extraterrestres que terrestres. La proporción $^3He/^4He$ en los fulerenos del límite P-T, por ejemplo, es 50 veces mayor que la proporción de la "abundancia natural".

¡Vaya historia! Los fulerenos formados durante la explosión de una estrella viajan a través del espacio interestelar como pasajeros en un cometa o asteroide que finalmente choca con la Tierra. Algunos de los fulerenos llevan como pasajeros a su vez átomos de helio y argón de la estrella moribunda. Los fulerenos y los átomos de los gases nobles esperaron en silencio durante 251 millones de años para decirnos de dónde vinieron y lo que sucedió cuando llegaron.

11.9 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ARENOS

En el apéndice 1 se listan propiedades físicas seleccionadas para diversos arenos.

En general, los arenos se asemejan a otros hidrocarburos en sus propiedades físicas. Son no polares, insolubles en agua y menos densos que el agua. En ausencia de sustituyentes polares, las fuerzas intermoleculares son débiles y se limitan a atracciones de van der Waals del tipo dipolo inducido-dipolo inducido.

En otro tiempo, el benceno se usó en forma amplia como disolvente. Este uso casi desapareció cuando estudios estadísticos revelaron un aumento en la frecuencia de leucemia entre trabajadores expuestos a niveles atmosféricos de benceno tan bajos como 1 ppm. El tolueno ha reemplazado al benceno como un disolvente orgánico barato debido a que tiene propiedades similares como disolvente, pero no se ha determinado que sea carcinógeno en los sistemas celulares y a los niveles de dosis en que lo es el benceno.

11.10 REACCIONES DE ARENOS: UN AVANCE

Se examinarán las propiedades químicas de los compuestos aromáticos desde dos perspectivas diferentes:

1. *Un modo de reactividad química implica al anillo en sí como un grupo funcional, e incluye*

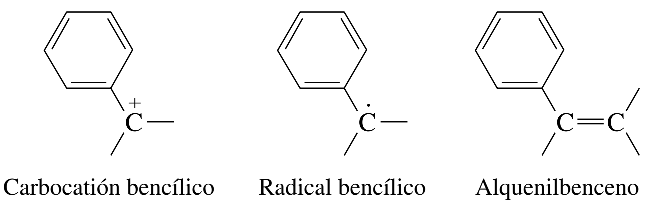
a) Reducción

b) Sustitución electrofílica aromática

La **reducción** de los arenos por hidrogenación catalítica se describió en la sección 11.4. Un método diferente, en el que se usan metales del grupo 1 como agentes reductores, y que forman derivados del 1,4-ciclohexadieno, se presentará en la sección 11.11. La **sustitución electrofílica aromática** es el tipo de reacción más importante exhibida por el benceno y sus derivados, y es el tema del capítulo 12.

2. *La segunda familia de reacciones está formada por aquellas en que el grupo arilo actúa como un sustituyente y afecta a la reactividad de la unidad funcional a la cual está unido.*

Un átomo de carbono que está unido en forma directa a un anillo de benceno se llama carbono **bencílico** (análogo al carbono alílico de C═C—**C**). Un grupo fenilo (C_6H_5—) es un sustituyente con mayor conjugación que un grupo vinilo (H_2C═CH—), y los carbocationes y radicales bencílicos están más estabilizados que sus contrapartes alílicas. El enlace doble de un alquenilbenceno se estabiliza más o menos en la misma medida que un dieno conjugado.

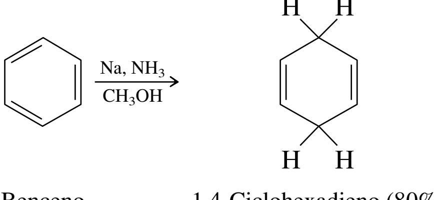


Carbocatión bencílico Radical bencílico Alquenilbenceno

Las reacciones que implican cationes bencílicos, radicales bencílicos y alquenilbencenos, se expondrán en las secciones 11.12 a 11.17.

11.11 LA REDUCCIÓN DE BIRCH

Se vio en la sección 9.10 que la combinación de un metal del grupo 1 con amoniaco líquido es un eficaz sistema reductor capaz de reducir alquinos a alquenos trans. En presencia de un alcohol, esta misma combinación reduce los arenos a *dienos no conjugados*. Por tanto, el tratamiento del benceno con sodio y metanol o etanol en amoniaco líquido lo convierte en 1,4-ciclohexadieno.



Benceno 1,4-Ciclohexadieno (80%)

Las reducciones de anillos aromáticos con metal-amoniaco-alcohol se conocen como **reducciones de Birch**, en honor del químico australiano Arthur J. Birch, quien demostró su utilidad a inicios de la década de 1940.

El mecanismo por el cual tiene lugar la reducción de Birch del benceno (mecanismo 11.1) es análogo al mecanismo para la reducción de alquinos con metal-amoniaco. Implica una secuencia de cuatro pasos en la cual en los pasos 1 y 3 ocurre la transferencia de un electrón del metal, y los pasos 2 y 4 son de transferencia de un protón del alcohol.

MECANISMO 11.1 La reducción de Birch

Reacción total:

$$\text{Benceno} + 2Na + 2CH_3OH \xrightarrow{NH_3} \text{1,4-Ciclohexadieno} + 2NaOCH_3$$

Benceno Sodio Metanol 1,4-Ciclohexadieno Metóxido de sodio

El mecanismo:

Paso 1: Un electrón es transferido del sodio (el agente reductor) al sistema π del anillo aromático. El producto es un anión radical.

$$\text{Benceno} + \cdot Na \longrightarrow \text{Anión radical benceno} + Na^{+}$$

Benceno Sodio Anión radical benceno Ion sodio

Paso 2: El anión radical es una base fuerte y sustrae un protón del metanol.

$$\text{Anión radical benceno} + H{-}\ddot{O}CH_3 \longrightarrow \text{Radical ciclohexadienilo} + {}^{-}\!:\ddot{O}CH_3$$

Anión radical benceno Metanol Radical ciclohexadienilo Ion metóxido

Paso 3: El radical ciclohexadienilo producido en el paso 2 es convertido en un anión por la transferencia de un electrón del sodio.

$$\text{Radical ciclohexadienilo} + \cdot Na \longrightarrow \text{Anión ciclohexadienilo} + Na^{+}$$

Radical ciclohexadienilo Sodio Anión ciclohexadienilo Ion sodio

Paso 4: La transferencia de un protón del metanol al anión forma 1,4-ciclohexadieno.

$$\text{Anión ciclohexadienilo} + H{-}\ddot{O}CH_3 \longrightarrow \text{1,4-Ciclohexadieno} + {}^{-}\!:\ddot{O}CH_3$$

Anión ciclohexadienilo Metanol 1,4-Ciclohexadieno Ion metóxido

La reducción de Birch, además de proporcionar un método para preparar dienos a partir de arenos, lo cual no puede lograrse por hidrogenación catalítica, también forma un sistema dieno no conjugado en lugar del conjugado más estable.

Los arenos alquil sustituidos forman 1,4-ciclohexadienos en los que el grupo alquilo es un sustituyente en el enlace doble.

$$C_6H_5\text{—}C(CH_3)_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{Na,\ NH_3} \text{1-}ter\text{-Butil-1,4-ciclohexadieno (86\%)} \quad \text{en lugar de} \quad \text{3-}ter\text{-Butil-1,4-ciclohexadieno}$$

ter-Butilbenceno — 1-*ter*-Butil-1,4-ciclohexadieno (86%) — en lugar de — 3-*ter*-Butil-1,4-ciclohexadieno

PROBLEMA 11.6

Un solo producto orgánico fue aislado después de la reducción de Birch del *p*-xileno. Sugiera una estructura razonable para esta sustancia.

Los sustituyentes diferentes de los grupos alquilo también pueden estar presentes en el anillo aromático, pero su reducción está fuera del alcance de la presente exposición.

11.12 HALOGENACIÓN DE ALQUILBENCENOS POR RADICALES LIBRES

La posición bencílica en los alquilbencenos es análoga a la posición alílica en los alquenos. Por tanto, un enlace C—H bencílico, como uno alílico, es más débil que un enlace C—H de un alcano, como lo indican las energías de disociación de enlace del tolueno, propeno y 2-metilpropano:

$$C_6H_5CH_2\text{—}H \longrightarrow C_6H_5\dot{C}H_2 + H\cdot \qquad \Delta H° = 356\ \text{kJ (85 kcal)}$$

Tolueno — Radical bencilo

$$H_2C{=}CHCH_2\text{—}H \longrightarrow H_2C{=}CH\dot{C}H_2 + H\cdot \qquad \Delta H° = 368\ \text{kJ (88 kcal)}$$

Propeno — Radical alilo

$$(CH_3)_3C\text{—}H \longrightarrow (CH_3)_3C\cdot + H\cdot \qquad \Delta H° = 380\ \text{kJ (91 kcal)}$$

2-Metilpropano — Radical *ter*-butilo

Se atribuye la disminución en la energía de disociación de enlace en el propeno a la estabilización del radical alilo por deslocalización electrónica. Del mismo modo, la deslocalización electrónica estabiliza al radical bencilo y debilita al enlace C—H bencílico.

El electrón no apareado en el radical bencilo está compartido por el carbono bencílico y por los carbonos del anillo, que son orto y para a él como lo muestra la superficie de densidad del espín en la figura 11.8. La deslocalización del electrón no apareado del carbono bencílico a las posiciones orto y para puede explicarse con base en la contribución a la resonancia de las siguientes estructuras:

[Cuatro estructuras de resonancia del radical bencilo ($\cdot CH_2$ / CH_2) unidas por ⟷]

Estructura de Lewis más estable del radical bencilo

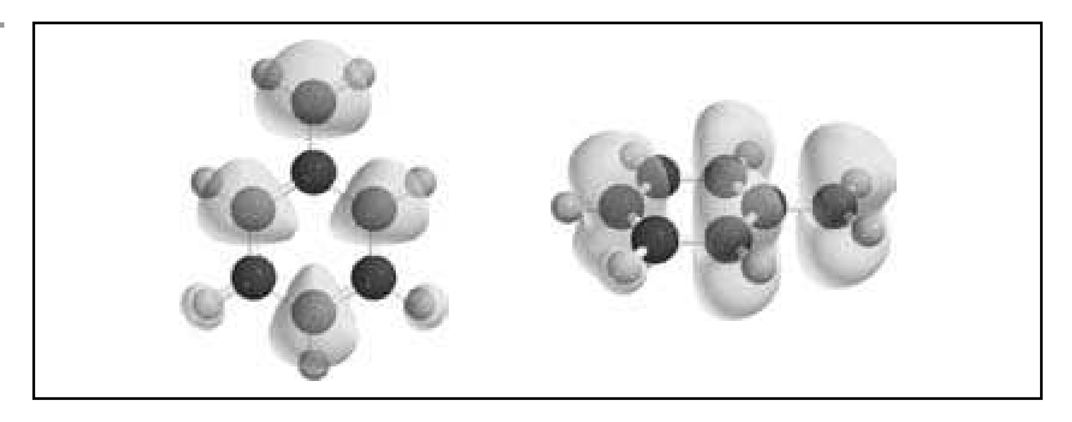


FIGURA 11.8 Dos vistas de la densidad del espín en el radical bencilo. El electrón no apareado es compartido de manera principal por el carbono bencílico y los carbonos orto y para del anillo.

Observe que, al convertir una forma de resonancia en la siguiente, los electrones se mueven exactamente en la misma forma que lo hacen con el radical alilo.

Respecto a los orbitales, como se representa en la figura 11.9, el radical bencilo es estabilizado por la deslocalización de los electrones a través del sistema π extendido, formado por el traslape del orbital p del carbono bencílico con el sistema π del anillo.

La facilidad con que el hidrógeno bencílico es sustraído conduce a una selectividad alta en las halogenaciones de los alquilbencenos por radicales libres. Por tanto, la cloración del tolueno tiene lugar exclusivamente en el carbono bencílico y es un proceso industrial para la preparación de los compuestos mostrados.

Los nombres comunes del (diclorometil)benceno y (triclorometil)benceno son cloruro de benzalo y benzotricloruro, respectivamente.

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[\text{luz o calor}]{Cl_2} C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow[\text{luz o calor}]{Cl_2} C_6H_5CHCl_2 \xrightarrow[\text{luz o calor}]{Cl_2} C_6H_5CCl_3$$

Tolueno — Cloruro de bencilo — (Diclorometil)benceno — (Triclorometil)benceno

Los pasos de propagación en la formación del cloruro de bencilo implican al radical bencilo como un intermediario.

$$C_6H_5CH_3 + :\ddot{Cl}\cdot \longrightarrow C_6H_5\dot{C}H_2 + H\ddot{Cl}:$$

Tolueno — Átomo de cloro — Radical bencilo — Cloruro de hidrógeno

$$C_6H_5\dot{C}H_2 + Cl_2 \longrightarrow C_6H_5CH_2\ddot{Cl}: + :\ddot{Cl}\cdot$$

Radical bencilo — Cloro — Cloruro de bencilo — Átomo de cloro

El (diclorometil)benceno y el (triclorometil)benceno surgen por cloración adicional de la cadena lateral del cloruro de bencilo.

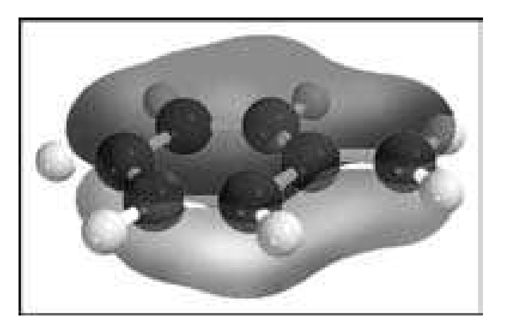


FIGURA 11.9 El orbital molecular π de menor energía del radical bencilo muestra la interacción del orbital $2p$ del carbono bencílico con el sistema π del anillo aromático.

PROBLEMA 11.7

El electrón no apareado en el radical bencilo es compartido por el carbono bencílico y por los carbonos orto y para del anillo. No obstante, el cloro se une sólo al carbono bencílico. ¿Puede explicar por qué? (*Sugerencia:* Escriba una fórmula estructural para el compuesto formado por la unión del cloro a uno de los carbonos del anillo.)

La bromación bencílica es un procedimiento de laboratorio que se usa más que la cloración y se lleva a cabo de manera típica bajo condiciones de iniciación fotoquímica.

$$p\text{-}CH_3C_6H_4NO_2 + Br_2 \xrightarrow[\text{luz}]{CCl_4,\ 80°C} p\text{-}BrCH_2C_6H_4NO_2 + HBr$$

p-Nitrotolueno — Bromo — Bromuro de *p*-nitrobencilo (71%) — Bromuro de hidrógeno

Cuando se expuso la bromación alílica en la sección 10.5, se vio que la *N*-bromosuccinimida (NBS) es un agente de bromación por radicales libres conveniente. Las bromaciones bencílicas con NBS se llevan a cabo por lo normal en tetracloruro de carbono como el disolvente en presencia de peróxidos, los cuales se agregan como iniciadores. Como ilustra el ejemplo, la bromación por radicales libres es selectiva para la sustitución de hidrógenos bencílicos.

$$C_6H_5CH_2CH_3 + \text{NBS} \xrightarrow[CCl_4,\ 80°C]{\text{peróxido de benzoílo}} C_6H_5CHBrCH_3 + \text{succinimida (NH)}$$

Etilbenceno — *N*-Bromosuccinimida (NBS) — 1-Bromo-1-feniletano (87%) — Succinimida

El peróxido de benzoílo es un iniciador de radicales libres usado comúnmente. Tiene la fórmula

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$$

PROBLEMA 11.8

La reacción de *N*-bromosuccinimida con los siguientes compuestos ha sido reportada en la literatura química. Cada compuesto produce un solo producto con un rendimiento de 95%. Identifique el producto formado a partir de cada materia prima.

a) *p-ter*-Butiltolueno *b*) 4-Metil-3-nitroanisol

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Los únicos hidrógenos bencílicos en el *p-ter*-butiltolueno son aquellos del grupo metilo que está unido en forma directa al anillo. Ahí ocurre la sustitución para formar bromuro de *p-ter*-butilbencilo.

$$(CH_3)_3C\text{–}C_6H_4\text{–}CH_3 \xrightarrow[CCl_4,\ 80°C,\ \text{iniciador de radicales libres}]{NBS} (CH_3)_3C\text{–}C_6H_4\text{–}CH_2Br$$

p-ter-Butiltolueno — Bromuro de *p-ter*-butilbencilo

11.13 OXIDACIÓN DE LOS ALQUILBENCENOS

Un ejemplo notable del efecto activador que tiene un anillo de benceno en reacciones que se realizan en posiciones bencílicas puede encontrarse en las reacciones de alquilbencenos con agentes oxidantes. El ácido crómico, por ejemplo, preparado al agregar ácido sulfúrico a dicro-

mato de sodio acuoso, es un agente oxidante fuerte, pero no reacciona con el benceno ni con alcanos.

$$RCH_2CH_2R' \xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4,\ calor]{Na_2Cr_2O_7} \text{no hay reacción}$$

$$\text{Benceno} \xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4,\ calor]{Na_2Cr_2O_7} \text{no hay reacción}$$

Por otra parte, un alquilo como cadena lateral en un anillo de benceno se oxida cuando se calienta con ácido crómico. El producto es ácido benzoico o un derivado sustituido del ácido benzoico.

$$C_6H_5CH_2R \text{ o } C_6H_5CHR_2 \xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4,\ calor]{Na_2Cr_2O_7} C_6H_5COOH$$

Alquilbenceno — Ácido benzoico

$$O_2N{-}C_6H_4{-}CH_3 \xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4]{Na_2Cr_2O_7} O_2N{-}C_6H_4{-}COOH$$

p-Nitrotolueno — Ácido *p*-nitrobenzoico (82 a 86%)

El permanganato de potasio ($KMnO_4$) también es un agente oxidante fuerte y reacciona de modo similar. Bajo las condiciones usuales de oxidación el producto, un ácido carboxílico, se forma como su sal de potasio. Un paso de acidulación subsiguiente convierte la sal en el ácido deseado.

$$\text{Cl-}C_6H_4\text{-}CH_3 \xrightarrow[calor]{KMnO_4,\ H_2O} \text{Cl-}C_6H_4\text{-}COOK \xrightarrow{HCl} \text{Cl-}C_6H_4\text{-}COOH$$

o-Clorotolueno — *o*-Clorobenzoato de potasio — Ácido *o*-clorobenzoico (76 a 78%)

Cuando dos grupos alquilo están presentes en el anillo, ambos se oxidan.

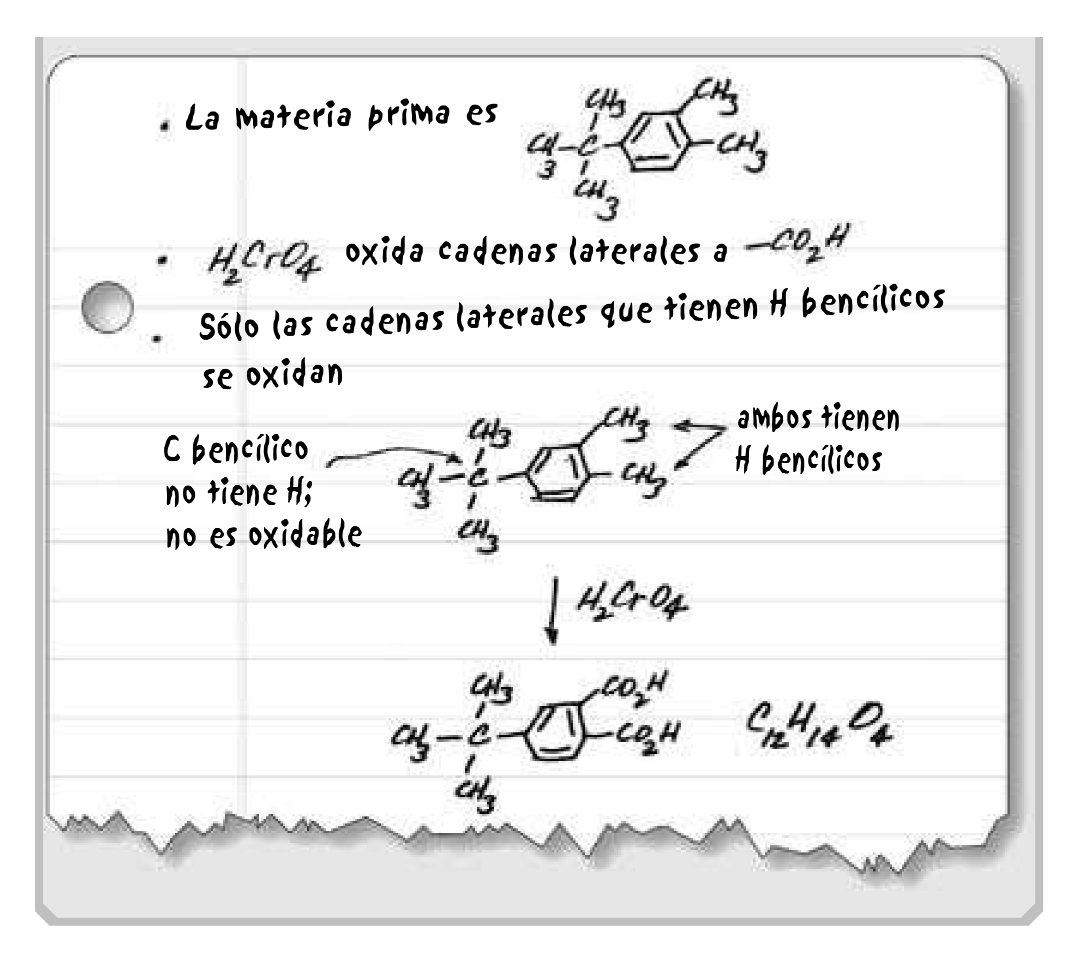
$$H_3C{-}C_6H_4{-}CH(CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4,\ calor]{Na_2Cr_2O_7} HOOC{-}C_6H_4{-}COOH$$

p-Isopropiltolueno — Ácido *p*-bencenodicarboxílico (45%)

Observe que los grupos alquilo, sin importar la longitud de su cadena, son convertidos en grupos carboxilo ($—CO_2H$) unidos en forma directa al anillo. Una excepción es un sustituyente del tipo $—CR_3$. Debido a que carece de hidrógenos bencílicos, un grupo así no es susceptible de oxidación bajo estas condiciones.

PROBLEMA 11.9

La oxidación del 4-*ter*-butil-1,2-dimetilbenceno con ácido crómico produjo un solo compuesto que tiene la fórmula molecular $C_{12}H_{14}O_4$. ¿Cuál es este compuesto?



La oxidación de cadena lateral de los alquilbencenos es importante en ciertos procesos metabólicos. Una forma en que el cuerpo se deshace de sustancias extrañas es por oxidación en el hígado para formar compuestos que son excretados con más facilidad en la orina. El tolueno, por ejemplo, se oxida a ácido benzoico y es eliminado con más facilidad.

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_3 \xrightarrow[\text{(una enzima en el hígado)}]{\text{O}_2,\ \text{citocromo P-450}} \text{C}_6\text{H}_5\text{—COH (C=O)}$$

Tolueno — Ácido benzoico

El benceno, sin cadena lateral de alquilo y sin hidrógenos bencílicos, experimenta una reacción diferente bajo estas condiciones. La oxidación del anillo ocurre para convertir el benceno en su epóxido.

$$\text{Benceno} \xrightarrow{\text{O}_2,\ \text{citocromo P-450}} \text{Óxido de benceno}$$

Benceno — Óxido de benceno

El óxido de benceno y los compuestos derivados de él son carcinógenos y pueden reaccionar con el ADN para inducir mutaciones. Esta diferencia en el sitio de la oxidación biológica, en el anillo frente a la cadena lateral, parece ser la causa de que el benceno sea carcinógeno, pero no así el tolueno.

11.14 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN HALOGENUROS BENCÍLICOS

Los halogenuros bencílicos primarios son sustratos ideales para reacciones S_N2 debido a que son muy reactivos hacia buenos nucleófilos y no pueden experimentar competencia con la eliminación.

$$O_2N-C_6H_4-CH_2Cl \xrightarrow[\text{Ácido acético}]{CH_3CO_2^-\ Na^+} O_2N-C_6H_4-CH_2OCCH_3$$

Cloruro de *p*-nitrobencilo — Acetato de *p*-nitrobencilo (78 a 82%)

Los halogenuros bencílicos que son secundarios se asemejan a los halogenuros de alquilo secundarios en que experimentan sustitución sólo cuando el nucleófilo es débilmente básico. Si el nucleófilo es una base fuerte como el etóxido de sodio, la eliminación por el mecanismo E2 es más rápida que la sustitución.

PROBLEMA 11.10

Dé la estructura del producto orgánico principal formado por reacción de bromuro de bencilo con cada uno de los siguientes reactivos:

a) Etóxido de sodio
b) *ter*-Butóxido de potasio
c) Azida de sodio
d) Hidrógeno sulfuro de sodio
e) Yoduro de sodio (en acetona)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El bromuro de bencilo es un bromuro primario y experimenta reacciones S_N2 con facilidad. No tiene hidrógenos β al grupo saliente y por tanto no puede experimentar eliminación. El ion etóxido actúa como un nucleófilo, desplazando al bromuro y formando éter bencil etílico.

$$CH_3CH_2\ddot{O}:^- + C_6H_5CH_2-Br: \longrightarrow C_6H_5CH_2OCH_2CH_3$$

Ion etóxido — Bromuro de bencilo — Éter bencil etílico

Los halogenuros bencílicos se asemejan a los halogenuros alílicos en la facilidad con que forman carbocationes. Al comparar la velocidad de hidrólisis S_N1 en acetona acuosa de los dos siguientes cloruros terciarios se encuentra que el cloruro bencílico reacciona más de 600 veces más rápido que el cloruro de *ter*-butilo.

$$C_6H_5C(CH_3)_2Cl \qquad CH_3C(CH_3)_2Cl$$

2-Cloro-2-fenilpropano — 2-Cloro-2-metilpropano

La carga positiva en el catión bencilo es compartida por los carbonos orto y para al carbono bencílico.

$$^+CH_2-C_6H_5 \longleftrightarrow CH_2{=}C_6H_5^+ \longleftrightarrow CH_2{=}C_6H_5^+ \longleftrightarrow CH_2{=}C_6H_5^+$$

Estructura de Lewis más estable del catión bencilo

Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con los carbocationes alílicos, la dispersión de la carga positiva no produce un ataque nucleofílico en más de un carbono. No hay "rearreglo bencílico" análogo al rearreglo alílico (sección 10.3), debido a que se perdería la estabilización aromática si el nucleófilo se uniera a uno de los carbonos del anillo. Por tanto, cuando

se eligen las condiciones que favorecen la sustitución S_N1 sobre la eliminación E2 (solvólisis, nucleófilo débilmente básico), los halogenuros bencílicos forman un solo producto de sustitución con alto rendimiento.

$$C_6H_5C(CH_3)_2Cl \xrightarrow{CH_3CH_2OH} C_6H_5C(CH_3)_2OCH_2CH_3 \quad \text{vía} \quad C_6H_5C^+(CH_3)_2$$

2-Cloro-2-fenilpropano — 2-Etoxi-2-fenilpropano (87%)

Sustituyentes fenilo adicionales estabilizan aún más a los carbocationes. El catión trifenilmetilo es particularmente estable. Su sal perclorato es iónica y lo bastante estable para ser aislada y almacenada de manera indefinida.

Con frecuencia se hace referencia al grupo trifenilmetilo como grupo *tritilo*.

$$(C_6H_5)_3C^+ \quad [ClO_4]^-$$

Perclorato de trifenilmetilo

PROBLEMA 11.11

Escriba dos formas de resonancia diferentes para el catión trifenilmetilo. Una estructura deberá mostrar la carga positiva en una posición orto, la otra en una posición para.

11.15 PREPARACIÓN DE ALQUENILBENCENOS

Los alquenilbencenos se preparan por los diversos métodos descritos en el capítulo 5 para la preparación de alquenos: *deshidrogenación*, *deshidratación* y *deshidrohalogenación*.

La deshidrogenación de alquilbencenos no es un método de laboratorio conveniente, pero se usa en forma industrial para convertir etilbenceno en estireno.

$$C_6H_5CH_2CH_3 \xrightarrow[ZnO]{630°C} C_6H_5CH{=}CH_2 + H_2$$

Etilbenceno — Estireno — Hidrógeno

Casi toda la producción anual de etilbenceno en Estados Unidos, 1.3×10^{10} lb, se convierte en estireno.

La deshidratación de alcoholes bencílicos catalizada por ácidos es una ruta útil para obtener alquenilbencenos. También lo es la deshidrohalogenación bajo condiciones E2.

$$m\text{-}ClC_6H_4CH(OH)CH_3 \xrightarrow[calor]{KHSO_4} m\text{-}ClC_6H_4CH{=}CH_2$$

1-(*m*-Clorofenil)etanol — *m*-Cloroestireno (80 a 82%)

$$p\text{-}H_3CC_6H_4CH_2CH(Br)CH_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH,\ 50°C]{NaOCH_2CH_3} p\text{-}H_3CC_6H_4CH{=}CHCH_3$$

2-Bromo-1-(*p*-metilfenil)propano — 1-(*p*-Metilfenil)propeno (99%)

11.16 REACCIONES DE ADICIÓN DE ALQUENILBENCENOS

La mayoría de las reacciones de los alquenos que se expusieron en el capítulo 6 encuentran un paralelo en las reacciones de los alquenilbencenos.

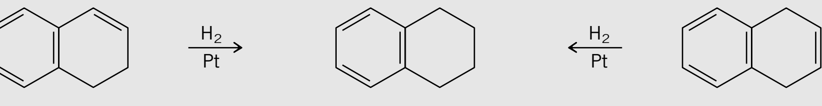
La hidrogenación del enlace doble de la cadena lateral de un alquenilbenceno es mucho más fácil que la hidrogenación del anillo aromático, y puede lograrse con selectividad alta sin afectar el anillo.

$$m\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{C(CH}_3\text{)=CHCH}_3 + \text{H}_2 \xrightarrow{\text{Pt}} m\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_3$$

2-(*m*-Bromofenil)-2-buteno Hidrógeno 2-(*m*-Bromofenil)butano (92%)

PROBLEMA 11.12

Tanto el 1,2-dihidronaftaleno como el 1,4-dihidronaftaleno pueden ser hidrogenados de manera selectiva a 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.



1,2-Dihidronaftaleno 1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno 1,4-Dihidronaftaleno

Uno de estos isómeros tiene un calor de hidrogenación de 101 kJ/mol (24.1 kcal/mol) y el calor de hidrogenación del otro es 113 kJ/mol (27.1 kcal/mol). Relacione el calor de hidrogenación con el dihidronaftaleno apropiado.

El enlace doble de la cadena lateral del alquenilo experimenta reacciones de adición que son típicas de los alquenos cuando son tratados con reactivos electrofílicos.

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CH}_2 + \text{Br}_2 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CHBrCH}_2\text{Br}$$

Estireno Bromo 1,2-Dibromo-1-feniletano (82%)

La regioselectividad de la adición electrofílica está regida por la capacidad de un anillo aromático para estabilizar un carbocatión adyacente. Esto se observa con claridad en la adición de cloruro de hidrógeno al indeno. Sólo se forma un cloruro.

$$\text{Indeno} + \text{HCl} \longrightarrow \text{1-Cloroindano}$$

Indeno Cloruro de hidrógeno 1-Cloroindano (75 a 84%)

Sólo se forma el cloruro bencílico debido a que ocurre protonación del enlace doble en la dirección que forma un carbocatión que es tanto secundario como bencílico.

$$\text{Indeno} + \text{H—}\ddot{\text{Cl}}\text{:} \longrightarrow \text{carbocatión indanilo} + \text{:}\ddot{\text{Cl}}\text{:}^-$$

El carbocatión es secundario y bencílico y forma el producto observado

La protonación en la dirección opuesta también forma un carbocatión secundario, pero este carbocatión no es bencílico.

más despacio

El carbocatión menos estable es secundario pero no bencílico

Este carbocatión no recibe el incremento extra de estabilización que recibe su isómero bencílico, por tanto, se forma más despacio. La regioselectividad de la adición está controlada por la velocidad de formación del carbocatión; el carbocatión bencílico, más estable, se forma más rápido y es el que determina el producto de la reacción.

PROBLEMA 11.13

Cada una de las reacciones siguientes se ha reportado en la literatura química y forman un solo producto orgánico con un alto rendimiento. Escriba la estructura del producto para cada reacción.

a) 2-Fenilpropeno + cloruro de hidrógeno

b) 2-Fenilpropeno tratado con diborano en tetrahidrofurano seguido por oxidación con peróxido de hidrógeno básico

c) Estireno + bromo en solución acuosa

d) Estireno + ácido peroxibenzoico (dos productos orgánicos en esta reacción; identifique ambos escribiendo una ecuación balanceada)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La adición de cloruro de hidrógeno al enlace doble tiene lugar por medio de un carbocatión bencílico terciario.

2-Fenilpropeno | Cloruro de hidrógeno | 2-Cloro-2-fenilpropano

En presencia de peróxidos, el bromuro de hidrógeno se adiciona al enlace doble del estireno con una regioselectividad opuesta a la regla de Markovnikov. La reacción es una adición por radicales libres, y la regioquímica está regida por la formación preferencial del radical más estable.

$C_6H_5CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{peróxidos}]{HBr} C_6H_5CH_2CH_2Br$ vía $C_6H_5\dot{C}HCH_2Br$

Estireno | 1-Bromo-2-feniletano (producto principal) | Radical 2-bromo-1-feniletilo (secundario; bencílico)

11.17 POLIMERIZACIÓN DEL ESTIRENO

La producción anual de estireno en Estados Unidos es, aproximadamente, 1.2×10^{10} lb; casi 65% de esta producción se usa en la preparación de plásticos y películas de poliestireno. Las tazas para café de Styrofoam están hechas de poliestireno. El poliestireno también puede producirse en una forma que es muy fuerte y resistente al impacto y se usa ampliamente en la elaboración de maletas, gabinetes de televisores y radios, y en muebles.

Como se describió en el ensayo *Polímeros de dienos* en el capítulo 10, la mayor parte del hule sintético es un copolímero del estireno y el 1,3-butadieno.

La polimerización del estireno puede llevarse a cabo bajo condiciones de radicales libres, catiónicas, aniónicas o de Ziegler-Natta. El mecanismo 11.2 ilustra un paso en el crecimiento

MECANISMO 11.2 Polimerización del estireno por radicales libres

Paso 1: La polimerización del estireno por lo general emplea un peróxido como un iniciador. El peróxido se disocia al calentarse para producir dos radicales alcoxi.

$$\text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}\!-\!\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}\text{R} \xrightarrow{\text{calor}} \text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}\cdot + \cdot\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}\text{R}$$

Peróxido — Dos radicales alcoxi

Paso 2: El radical libre producido en el paso 1 se adiciona al enlace doble del estireno. La adición ocurre en la dirección que produce un radical bencílico.

$$\text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}\cdot + H_2C{=}CH{-}C_6H_5 \longrightarrow \text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}{-}CH_2{-}\dot{C}H{-}C_6H_5$$

Radical alcoxi — Estireno — Un radical bencílico

Paso 3: El radical bencílico producido en el paso 2 se adiciona a una molécula de estireno. De nuevo ocurre la adición en la dirección que produce un radical bencílico.

$$\text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}{-}CH_2{-}\dot{C}H{-}C_6H_5 + H_2C{=}CH{-}C_6H_5 \longrightarrow \text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}{-}CH_2{-}CH(C_6H_5){-}CH_2{-}\dot{C}H(C_6H_5)$$

Radical bencílico del paso 2 — Estireno — Radical bencílico de cadena extendida

Paso 4: El radical producido en el paso 3 reacciona con otra molécula de estireno, y el proceso se repite una y otra vez hasta producir un polímero de cadena larga que tiene sustituyentes fenilo de manera alternante en los carbonos de la cadena.

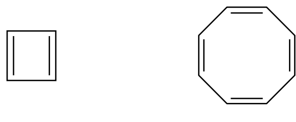
$$\text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}{-}CH_2{-}CH(C_6H_5){-}CH_2{-}\dot{C}H(C_6H_5) \xrightarrow[\text{se repite el paso 3 } n \text{ veces}]{H_2C=CH-C_6H_5} \text{R}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}{-}CH_2{-}CH(C_6H_5){-}\left(CH_2{-}CH(C_6H_5)\right)_n{-}CH_2{-}\dot{C}H(C_6H_5)$$

Radical bencílico del paso 3 — Cadena creciente de poliestireno

de una cadena de poliestireno por un mecanismo de radicales libres análogo al de la polimerización del etileno (sección 6.22).

11.18 CICLOBUTADIENO Y CICLOOCTATETRAENO

Durante la exposición del benceno y sus derivados, pudo habérsele ocurrido que el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno podrían estabilizarse por deslocalización cíclica de los electrones π en una manera análoga a la del benceno.



Ciclobutadieno — Ciclooctatetraeno

La misma idea se les ocurrió a los primeros químicos. Sin embargo, la ausencia completa de compuestos de origen natural basados en el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno contrasta en forma marcada con la abundancia de compuestos que contienen una unidad de benceno. Los intentos por sintetizar ciclobutadieno y ciclooctatetraeno fracasaron y reforzaron la convicción creciente de que estos compuestos resultarían muy distintos del benceno si, de hecho, podían aislarse totalmente.

El primer progreso llegó en 1911 cuando Richard Willstätter preparó ciclooctatetraeno por una degradación prolongada de la *seudopeletierina*, un producto natural obtenido de la corteza del granado. En la actualidad, el ciclooctatetraeno se prepara a partir del acetileno en una reacción catalizada por cianuro de níquel.

El trabajo más importante de Willstätter, por el que ganó el premio Nobel de Química en 1915, trataba acerca de la determinación de la estructura de la clorofila.

$$4HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{calor, presión}]{Ni(CN)_2} \text{Ciclooctatetraeno}$$

Acetileno — Ciclooctatetraeno (70%)

El ciclooctatetraeno es relativamente estable, pero carece de la "estabilidad especial" del benceno. A diferencia del benceno, el cual tiene un calor de hidrogenación que es 152 kJ/mol (36 kcal/mol) *menos* de tres veces el calor de hidrogenación del ciclohexeno, el calor de hidrogenación del ciclooctatetraeno es 26 kJ/mol (6 kcal/mol) *más* de cuatro veces el del *cis*-cicloocteno.

$$\text{cis-Cicloocteno} + H_2 \xrightarrow{Pt} \text{Ciclooctano} \qquad \Delta H° = -96 \text{ kJ } (-23 \text{ kcal})$$

cis-Cicloocteno — Hidrógeno — Ciclooctano

$$\text{Ciclooctatetraeno} + 4H_2 \xrightarrow{Pt} \text{Ciclooctano} \qquad \Delta H° = -410 \text{ kJ } (-98 \text{ kcal})$$

Ciclooctatetraeno — Hidrógeno — Ciclooctano

PROBLEMA 11.14

Tanto el ciclooctatetraeno como el estireno tienen la fórmula molecular C_8H_8 y experimentan combustión de acuerdo con la ecuación

$$C_8H_8 + 10O_2 \rightarrow 8CO_2 + 4H_2O$$

Los calores de combustión medidos son 4 393 y 4 543 kJ/mol (1 050 y 1 086 kcal/mol). ¿Cuál calor de combustión corresponde a cuál compuesto?

Desde el punto de vista de la termodinámica, el ciclooctatetraeno no califica como aromático. Ni su estructura ofrece alguna posibilidad de deslocalización de los electrones π, responsable de la aromaticidad. Como se muestra en la figura 11.10, el ciclooctatetraeno *no* es *plano* y tiene cuatro distancias de enlace carbono-carbono cortas y cuatro largas. El ciclooctatetraeno se representa en forma satisfactoria por una sola estructura de Lewis que tiene enlaces sencillos y dobles alternantes en un anillo de ocho miembros en forma de balde. Estudios experimentales y cálculos teóricos indican que la estructura del ciclooctatetraeno mostrada en la figura 11.10 es alrededor de 75 kJ/mol (18 kcal/mol) más estable que la alternativa plana deslocalizada.

El ejemplar de abril de 1993 de *Journal of Chemical Education* (pp. 291-293) contiene un artículo sobre el ciclooctatetraeno titulado "Don't Stop with Benzene!" Un artículo relacionado, "Keep Going with Cyclooctatetraene", apareció en el ejemplar de enero de 2000 (pp. 55-57).

Toda la evidencia indica que el ciclooctatetraeno no es aromático y se considera mejor como un polieno conjugado que como un hidrocarburo aromático.

¿Qué pasa con el ciclobutadieno?

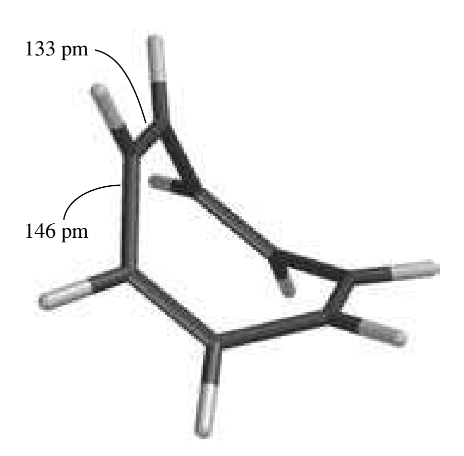


FIGURA 11.10 Geometría molecular del ciclooctatetraeno. El anillo no es plano, y las distancias de enlace se alternan entre enlaces dobles cortos y enlaces sencillos largos.

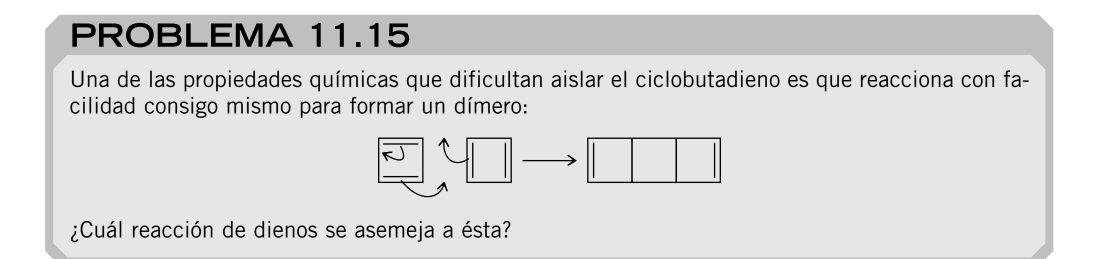
El ciclobutadieno escapó a la caracterización química durante más de 100 años. A pesar de numerosos intentos, todos los esfuerzos sintéticos fracasaron. Se hizo evidente no sólo que el ciclobutadieno no era aromático sino que era excesivamente inestable. Comenzando en la década de 1950, una variedad de técnicas novedosas tuvieron éxito para generar ciclobutadieno como un intermediario reactivo transitorio.

PROBLEMA 11.15

Una de las propiedades químicas que dificultan aislar el ciclobutadieno es que reacciona con facilidad consigo mismo para formar un dímero:

¿Cuál reacción de dienos se asemeja a ésta?

Los cálculos de orbitales moleculares del ciclobutadieno en sí y las distancias de enlace medidas en forma experimental de un derivado estable altamente sustituido revelan un patrón de enlaces cortos y largos alternantes característico de una geometría rectangular, en lugar de cuadrada.



Las mediciones experimentales colocan al ciclobutadieno deslocalizado aproximadamente 210 kJ/mol (50 kcal/mol) más alto en energía que una estructura con enlaces dobles no sin interacción.

Por tanto, el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno son *antiaromáticos*. Las moléculas **antiaromáticas** son *desestabilizadas por la deslocalización de sus electrones* π. En consecuencia, tanto el ciclobutadieno como el ciclooctatetraeno adoptan estructuras que minimizan la deslocalización de estos electrones.

La conjugación cíclica, necesaria para la aromaticidad, no es suficiente para ella. Algún otro factor o factores deben contribuir a la estabilidad especial del benceno y compuestos basados en el anillo bencénico. Para entender estos factores, se regresará a la descripción de orbitales moleculares del benceno.

11.19 REGLA DE HÜCKEL

Uno de los primeros éxitos de las teorías de orbitales moleculares ocurrió en 1931, cuando Erich Hückel descubrió un patrón interesante en los niveles de energía del orbital π del benceno, el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno. Al limitar su análisis a polienos conjugados monocíclicos y restringir las estructuras a geometrías planas, Hückel encontró que si un hidrocarburo de este tipo era aromático dependía de su número de electrones π. Estableció lo que ahora se conoce como la **regla de Hückel**:

Hückel fue un físicoquímico alemán. Antes de sus estudios teóricos de la aromaticidad, Hückel colaboró con Peter Debye en el desarrollo de la que sigue siendo la teoría más aceptada de soluciones de electrólitos.

> *Entre polienos planos, monocíclicos, totalmente conjugados, sólo los que posean* ($4n + 2$) *electrones π, donde* n *es un número entero, tendrán estabilidad especial; es decir, serán aromáticos.*

Por tanto, para este grupo de hidrocarburos, aquellos con ($4n + 2$) = 6, 10, 14, ... electrones π serán aromáticos. Estos valores corresponden a ($4n + 2$) cuando n = 1, 2, 3...

Hückel propuso su teoría antes que surgieran las ideas de la antiaromaticidad. Se puede ampliar su generalización señalando que entre los hidrocarburos cubiertos por la regla de Hückel, aquellos con ($4n$) electrones π no sólo no son aromáticos, también son antiaromáticos.

El benceno, el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno proporcionan ejemplos claros de la regla de Hückel. El benceno, con seis electrones π es un sistema ($4n + 2$) y la regla predice que es aromático. El ciclobutadieno cuadrado y el ciclooctatetraeno plano son sistemas $4n$ con cuatro y ocho electrones π, respectivamente, y son antiaromáticos.

El estándar de ($4n + 2$) electrones π resulta del patrón de energías de los orbitales en polienos monocíclicos completamente conjugados. Los niveles de energía π para el benceno se mostraron antes en la figura 11.4 y se repiten en la figura 11.11*b*. En las figuras 11.11*a* y 11.11*c* se muestran los niveles de energía π para el ciclobutadieno cuadrado y el ciclooctatetraeno plano, respectivamente.

Los diagramas de energía en la figura 11.11 ilustran un método simple, llamado **círculo de Frost**, para establecer los OM de Hückel de "polienos planos, monocíclicos, completamente conjugados". Al inscribir un polígono que tiene el número apropiado de lados dentro de un círculo de modo que uno de sus vértices se encuentre en la parte inferior, la localización de cada uno de los vértices del polígono define un nivel de energía de los electrones π. Su separación vertical es proporcional a la diferencia de energía entre los OM. Una línea horizontal trazada a través del centro del círculo separa los OM de enlace y de antienlace; un orbital que se encuentra directamente en la línea es de no enlace.

El círculo mnemónico fue diseñado por Arthur A. Frost, un químico teórico en la Universidad del Noroeste.

Para propósitos cualitativos, el círculo en sí ni siquiera es necesario. Podrían localizarse los OM de Hückel tan sólo trabajando con los polígonos. El círculo es necesario sólo cuando el método de Frost se usa en forma cuantitativa. En esos casos, el radio del círculo tiene un valor prescrito, lo que permite que se asigne a cada OM una energía específica.

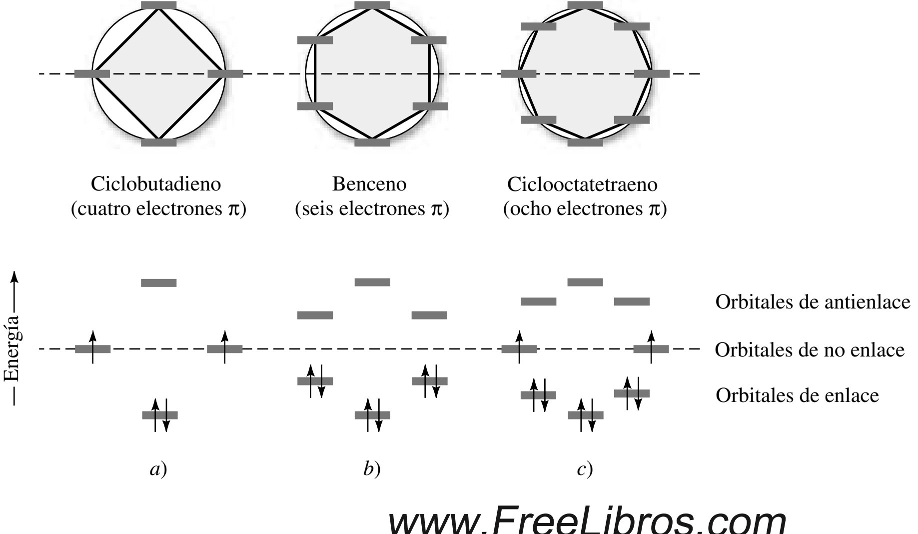


FIGURA 11.11 Círculo de Frost y orbitales moleculares π de *a*) ciclobutadieno cuadrado, *b*) benceno y *c*) ciclooctatetraeno plano.

El patrón de energías de los orbitales en la figura 11.11 proporciona una explicación convincente de por qué el benceno es aromático mientras el ciclobutadieno cuadrado y el ciclooctatetraeno plano no lo son. Se comienza por contar los electrones π; el ciclobutadieno tiene cuatro, el benceno tiene seis y el ciclooctatetraeno tiene ocho. Estos electrones π son asignados a los OM de acuerdo con las reglas usuales; los orbitales de energía menor primero, un máximo de dos electrones por orbital, y cuando dos orbitales sean de igual energía, cada uno obtiene un electrón antes de que cualquier orbital obtenga dos (regla de Hund).

Benceno Como se vio antes en la figura 11.4 (sección 11.6), los seis electrones π del benceno están distribuidos en pares entre sus tres OM π de enlace, dando una configuración de electrones de capa completa. Todos los orbitales de enlace están llenos, y todos los espines de los electrones están apareados.

Ciclobutadieno El ciclobutadieno cuadrado tiene un OM π de enlace, dos OM π de no enlace de energía igual y un OM π* de antienlace. Después que se llena el OM de enlace, los dos electrones restantes son asignados a diferentes OM de no enlace de acuerdo con la regla de Hund. Esto produce una especie con dos electrones no apareados, un **dirradical**. En una geometría cuadrada, el ciclobutadieno carece de una configuración electrónica de capa completa. No está estabilizado y, con dos electrones no apareados, debería ser muy reactivo.

Ciclooctatetraeno Seis de los ocho electrones π del ciclooctatetraeno plano ocupan tres orbitales de enlace. Los dos electrones π restantes ocupan, uno cada uno, los dos orbitales de no enlace de energía igual. El ciclooctatetraeno plano debería, como el ciclobutadieno cuadrado, ser un dirradical.

Una conclusión importante que se hace a partir de los diagramas cualitativos de OM es que la geometría requerida para la deslocalización máxima de electrones π, un anillo plano con orbitales *p* alineados y distancias de enlace C—C iguales, forma configuraciones electrónicas relativamente inestables para el ciclobutadieno cuadrado y el ciclooctatetraeno plano. Ambos escapan a geometrías alternativas que tienen configuraciones electrónicas que, aunque no son aromáticas, al menos tienen todos sus espines electrónicos apareados. Para el ciclobutadieno la geometría estable es rectangular; para el ciclooctatetraeno tiene forma de balde.

La estructura del benceno permite una conjugación de electrones π efectiva y forma una configuración electrónica de capa completa. Para entender por qué también expresa estabilidad especial, es necesario ir un paso adelante y comparar los OM π de Hückel del benceno con los de un “ciclohexatrieno” hipotético con enlaces sencillos y dobles alternantes. Sin entrar en detalles cuantitativos, tan sólo se señalará que los orbitales ocupados en una estructura en la que los electrones π están restringidos a tres enlaces dobles que no interaccionan, son de mayor energía (menos estables) que los OM de Hückel ocupado del benceno.

Antes de ver otras aplicaciones de la regla de Hückel, es importante señalar que su frase de apertura: “Entre polienos planos, monocíclicos, completamente conjugados” *no* significa que *sólo* “polienos planos, monocíclicos, completamente conjugados” puedan ser aromáticos. Tan sólo limita la regla a compuestos de este tipo. Hay miles de compuestos aromáticos que no son monocíclicos; el naftaleno e hidrocarburos policíclicos aromáticos relacionados (sección 11.8), por ejemplo. Todos los compuestos basados en anillos bencénicos son aromáticos. Sin embargo, la conjugación cíclica *es* un requerimiento de la aromaticidad, y en esos casos el sistema conjugado debe contener $(4n + 2)$ electrones π.

PROBLEMA 11.6

Dé una explicación para cada una de las siguientes observaciones:

a) El compuesto A tiene seis electrones π pero no es aromático.
b) El compuesto B tiene seis electrones π pero no es aromático.
c) El compuesto C tiene 12 electrones π y es aromático.

Compuesto A Compuesto B Compuesto C

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El cicloheptatrieno (compuesto A) no es aromático porque, aunque contiene seis electrones π, su sistema conjugado de tres enlaces dobles no se cierra en sí mismo; carece de conjugación cíclica. El grupo CH_2 evita la deslocalización cíclica de los electrones π.

En la siguiente sección se explorará la regla de Hückel para valores de *n* mayores que 1 para conocer cómo puede extenderse más allá del ciclobutadieno, el benceno y el ciclooctatetraeno.

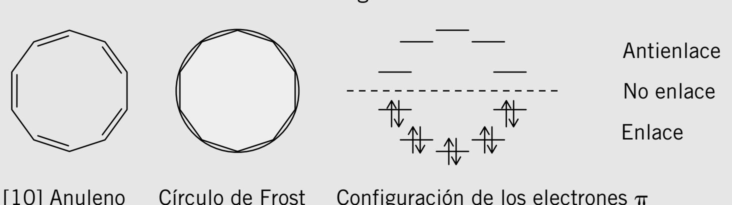
11.20 ANULENOS

El término general **anuleno** se refiere a hidrocarburos monocíclicos completamente conjugados con más de seis carbonos. El ciclobutadieno y el benceno conservan sus nombres, pero miembros superiores del grupo son nombrados **[*x*]anuleno**, donde *x* es el número de carbonos en el anillo. Por tanto, el ciclooctatetraeno se convierte en [8]anuleno, el ciclodecapentaeno se vuelve [10]anuleno, etcétera.

PROBLEMA 11.17

Use el círculo de Frost para construir diagramas de energía de los orbitales para *a*) [10]anuleno y *b*) [12]anuleno. ¿Alguno es aromático de acuerdo con la regla de Hückel?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El [10]anuleno es un anillo de diez miembros con cinco enlaces dobles conjugados. Dibujar un polígono con diez lados con su vértice apuntando hacia abajo dentro de un círculo, forma la plantilla de los orbitales. Se colocan los orbitales en las posiciones donde cada vértice hace contacto con el círculo. Los diez electrones π del [10]anuleno satisfacen la regla ($4n + 2$) para $n = 2$ y ocupan los cinco orbitales de enlace en pares. El [10]anuleno es aromático de acuerdo con la regla de Hückel.



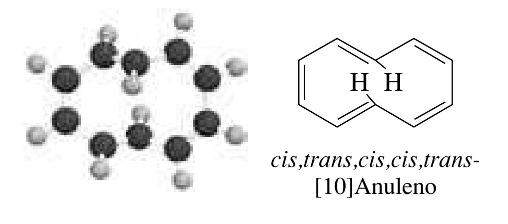
[10] Anuleno Círculo de Frost Configuración de los electrones π

El tamaño de cada ángulo de un polígono regular está dado por la expresión

$$180° \times \frac{(\text{número de lados}) - 2}{(\text{número de lados})}$$

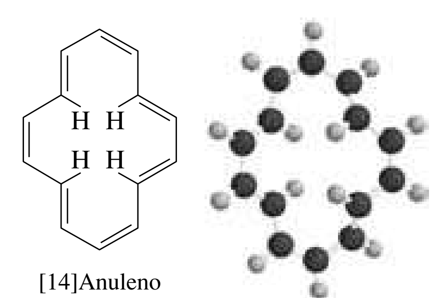
La perspectiva de observar el carácter aromático en polienos conjugados que tengan 10, 14, 18, etc., electrones π, estimuló y dirigió los esfuerzos hacia la síntesis de anulenos superiores. Surgió un problema de inmediato en el caso del isómero todo-cis del [10]anuleno, cuya estructura se muestra en el problema anterior. La geometría requiere un polígono regular de diez lados que tenga ángulos de enlace de 144°; la hibridación sp^2 en el carbono requiere ángulos de enlace de 120°. Por consiguiente, a la estabilización aromática debida a la conjugación en el todo-*cis*-[10]anuleno se opone el efecto desestabilizador de 24° de tensión angular en cada uno de sus átomos de carbono. Se ha preparado todo-*cis*-[10]anuleno. No es muy estable y es altamente reactivo.

Un segundo isómero del [10]anuleno (el estereoisómero cis, trans, cis, cis, trans) puede tener ángulos de enlace cercanos a 120°, pero está desestabilizado por el contacto cercano entre dos hidrógenos dirigidos hacia el interior del anillo. Para minimizar la tensión de van der Waals entre estos hidrógenos, el anillo adopta una geometría no plana, la cual limita su capacidad para ser estabilizado por deslocalización de electrones π. También se ha preparado y no es muy estable. Del mismo modo, el siguiente sistema ($4n + 2$) superior, el [14]anuleno, también está algo desestabilizado por tensión de van der Waals y es no plano.



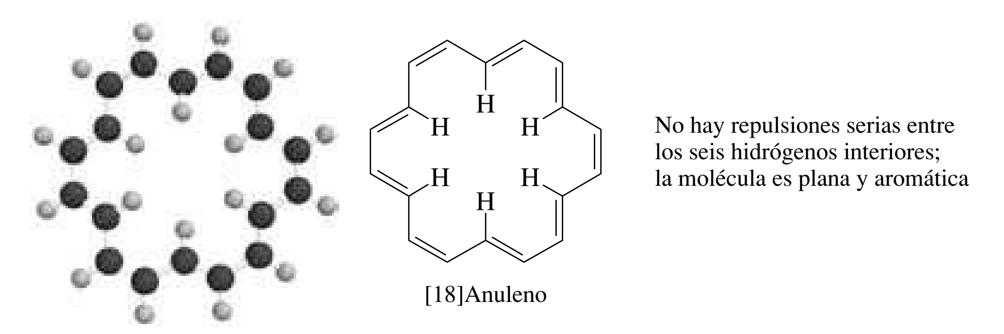
cis,trans,cis,cis,trans-[10]Anuleno

La geometría plana requerida para aromaticidad está desestabilizada por repulsiones de van der Waals entre los hidrógenos indicados



[14]Anuleno

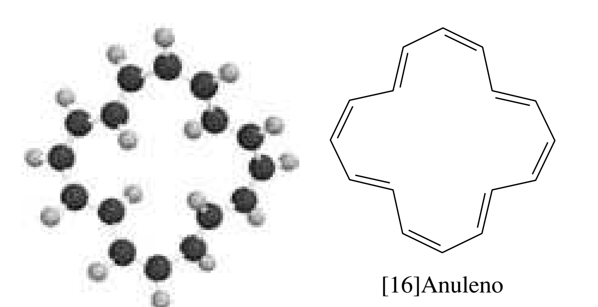
Cuando el anillo contiene 18 átomos de carbono, es lo bastante grande para ser plano mientras aún permite que sus hidrógenos interiores estén lo bastante separados para no interferir entre sí. El [18]anuleno mostrado es plano, o casi lo es, y tiene todas sus distancias de enlace carbono-carbono en el intervalo de 137-143 pm, muy parecidas a las del benceno. Se estima que su energía de resonancia es de alrededor de 418 kJ/mol (100 kcal/mol). Aunque su estructura y energía de resonancia refuerzan la validez de la regla de Hückel, la cual predice una "estabilidad especial" para el [18]anuleno, su reactividad química no lo hace. El [18]anuleno se comporta más como un polieno que como el benceno en que se hidrogena con facilidad, experimenta adición en lugar de sustitución con bromo, y forma un aducto de Diels-Alder con anhídrido maleico.



[18]Anuleno

No hay repulsiones serias entre los seis hidrógenos interiores; la molécula es plana y aromática

Como se señaló antes, los anulenos planos con $4n$ electrones π son antiaromáticos. Se ha preparado un miembro de este grupo, el [16]anuleno. No es plano y muestra un patrón de enlaces cortos (promedio 134 pm) y largos (promedio 146 pm) alternantes, típico de un polieno cíclico no aromático.



[16]Anuleno

PROBLEMA 11.18

¿Qué revela una comparación de los calores de combustión del benceno (3 265 kJ/mol; 781 kcal/mol), del ciclooctatetraeno (4 543 kJ/mol; 1 086 kcal/mol), del [16]anuleno (9 121 kJ/mol; 2 182 kcal/mol) y del [18]anuleno (9 806 kJ/mol; 2 346 kcal/mol)?

La mayor parte del trabajo sintético dirigido hacia los anulenos superiores fue realizado por Franz Sondheimer y sus estudiantes, primero en el Instituto Weizmann de Israel y más tarde en la Universidad de Londres. La investigación de Sondheimer exploró de manera sistemática la química de estos hidrocarburos y proporcionó la verificación experimental de la regla de Hückel.

11.21 IONES AROMÁTICOS

Hückel se dio cuenta de que su análisis de orbitales moleculares de los sistemas conjugados podía extenderse más allá de los hidrocarburos neutros. Señaló que el catión cicloheptatrienilo, también llamado *ion tropilio*, contenía un sistema de seis electrones π de capa completa totalmente conjugado, análogo al del benceno.

Benceno:
completamente conjugado, seis electrones π
deslocalizados sobre seis carbonos

Catión cicloheptatrienilo:
completamente conjugado, seis electrones π
deslocalizados sobre siete carbonos

La figura 11.12 muestra un diagrama de orbitales moleculares para el catión cicloheptatrienilo. Hay siete OM π, tres de los cuales son de enlace y contienen los seis electrones π del catión. El catión cicloheptatrienilo es un sistema ($4n + 2$) de Hückel y es un ion aromático.

PROBLEMA 11.19

Muestre cómo podría adaptar el círculo de Frost para generar el diagrama del niveles de energía de los orbitales mostrado en la figura 11.12 para el catión cicloheptatrienilo.

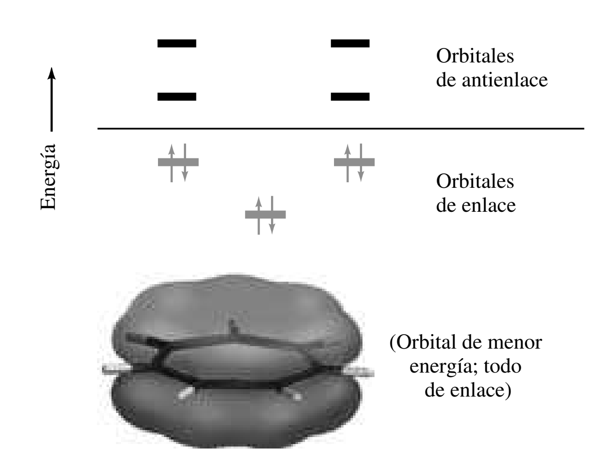


FIGURA 11.12 Los orbitales moleculares π del catión cicloheptatrienilo.

Es importante reconocer la diferencia entre el hidrocarburo cicloheptatrieno y el catión cicloheptatrienilo.

Cicloheptatrieno: carece de conjugación cíclica, interrumpida por un grupo CH_2

Catión cicloheptatrienilo: completamente conjugado, seis electrones π deslocalizados sobre siete carbonos

El carbocatión es aromático; el hidrocarburo no lo es. Aunque el cicloheptatrieno tiene seis electrones π en un sistema conjugado, los extremos del sistema trieno están separados por un carbono con hibridación sp^3, el cual impide la deslocalización continua de los electrones π.

PROBLEMA 11.20

El radical cicloheptatrienilo ($C_7H_7\cdot$) contiene un sistema de electrones π cíclico completamente conjugado. ¿Es aromático? ¿Es antiaromático? Explique su razonamiento.

Cuando se dice que el cicloheptatrieno no es aromático pero el catión cicloheptatrienilo sí lo es, no se está comparando la estabilidad de los dos entre sí. El cicloheptatrieno es un hidrocarburo estable, pero no posee la *estabilidad especial* requerida para ser llamado *aromático*. El catión cicloheptatrienilo, aunque aromático, aún es un carbocatión y es razonablemente reactivo hacia los nucleófilos. Su estabilidad especial no implica una pasividad como de roca, sino más bien una facilidad mucho mayor de formación que la esperada con base en la estructura de Lewis trazada para él. Varias observaciones indican que el catión cicloheptatrienilo es mucho más estable que la mayoría de los otros carbocationes. Para resaltar su naturaleza aromática, los químicos con frecuencia escriben la estructura del catión cicloheptatrienilo con un círculo en un anillo de Robinson.

Bromuro de tropilio

El bromuro de tropilio fue preparado por primera vez, pero no reconocido como tal, en 1891. El trabajo fue repetido en 1954, y se demostraron las propiedades iónicas del bromuro de tropilio. Las propiedades iónicas del bromuro de tropilio son evidentes en su punto de fusión inusualmente alto (203°C), en su solubilidad en agua y en su completa falta de solubilidad en éter dietílico.

PROBLEMA 11.21

Escriba estructuras de resonancia para el catión tropilio suficientes para mostrar la deslocalización de la carga positiva a lo largo de los siete carbonos.

El sistema ciclopentadienilo de cinco miembros contrasta con el cicloheptatrienilo. Aquí, el catión tiene cuatro electrones π, es antiaromático, muy inestable y muy difícil de generar. Sin

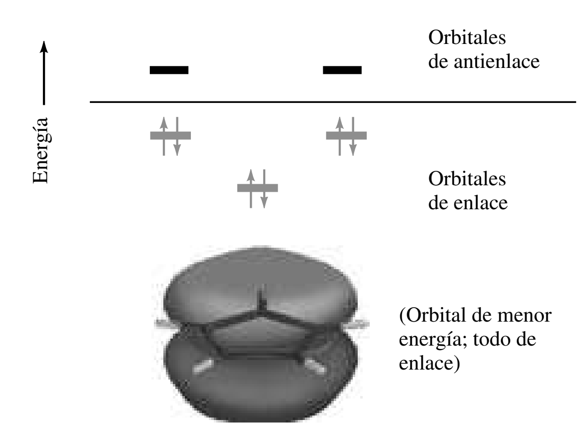


FIGURA 11.13 Los orbitales moleculares π del anión ciclopentadienilo.

embargo, el anión ciclopentadienilo tiene seis electrones π deslocalizados a lo largo de cinco carbonos y es aromático.

Catión ciclopentadienilo — Anión ciclopentadienilo — es equivalente a

En la figura 11.13 se muestran los OM de Hückel del anión ciclopentadienilo. Como el benceno y el catión cicloheptatrienilo, el anión ciclopentadienilo tiene seis electrones π y una configuración electrónica de capa completa.

PROBLEMA 11.22

Muestre cómo podría adaptar el círculo de Frost para generar el diagrama de niveles de energía de los orbitales mostrado en la figura 11.13 para el anión ciclopentadienilo.

La acidez del ciclopentadieno proporciona evidencia convincente para la estabilidad especial del anión ciclopentadienilo.

Ciclopentadieno ($pK_a = 16$) + Ion hidróxido ⇌ Anión ciclopentadienilo + Agua ($pK_a = 15.7$)

Con un valor de pK_a de 16, el ciclopentadieno es un ácido sólo ligeramente más débil que el agua ($pK_a = 15.7$). Es mucho más ácido que otros hidrocarburos, su valor de K_a para ionización es 10^{10} veces mayor que el del acetileno, por ejemplo, debido a que su base conjugada es aromática, y está estabilizada por la deslocalización de electrones.

PROBLEMA 11.23

Escriba estructuras de resonancia para el anión ciclopentadienilo suficientes para mostrar la deslocalización de la carga negativa a lo largo de los cinco carbonos.

Hay una diferencia notable en la acidez del ciclopentadieno al compararlo con el cicloheptatrieno. El cicloheptatrieno tiene un valor de pK_a de 36, lo cual lo hace 10^{20} veces más débil en fuerza ácida que el ciclopentadieno.

Cicloheptatrieno pK_a = 36 + Ion hidróxido ⇌ Anión cicloheptatrienilo + Agua pK_a = 15.7

Aun cuando la resonancia indica que la carga negativa en el anión cicloheptatrienilo puede ser compartida por sus siete carbonos, esta deslocalización ofrece poco en la forma de estabilización. De hecho, con ocho electrones π, el anión cicloheptatrienilo es antiaromático y relativamente inestable.

Ahora la regla de Hückel es tomada para aplicarla a sistemas planos, monocíclicos, completamente conjugados en general, no sólo a hidrocarburos neutros.

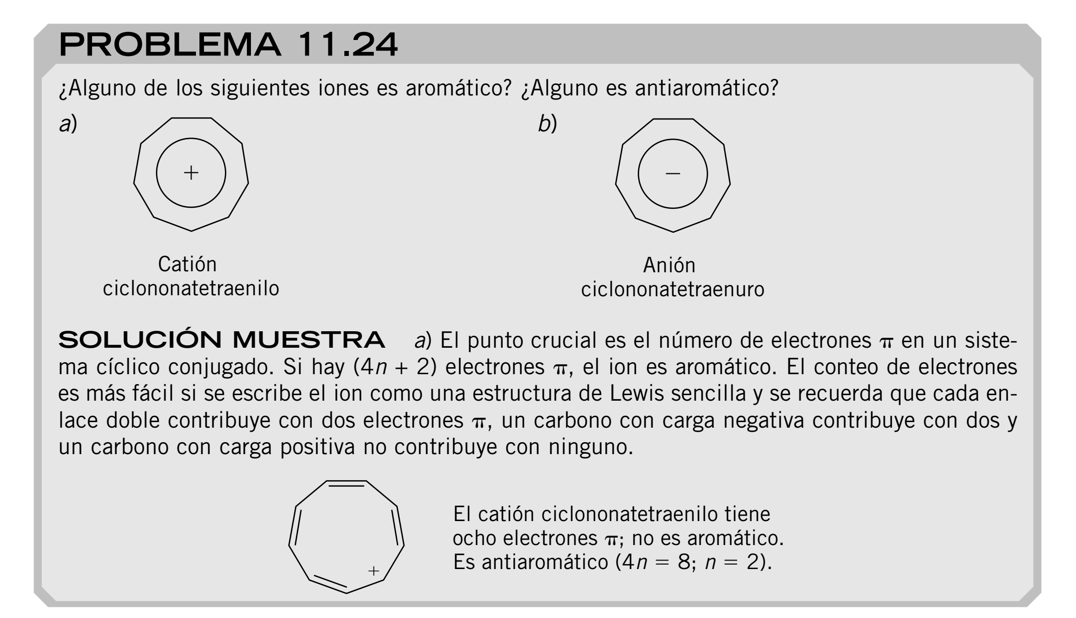
Un sistema continuo de orbitales p, plano, monocíclico, posee estabilidad aromática cuando contiene (4*n* + 2) *electrones* π.

Otros iones aromáticos incluyen el catión ciclopropenilo (dos electrones π) y el dianión ciclooctatetraeno (diez electrones π).

Catión ciclopropenilo

Dianión ciclooctatetraeno

Aquí se han permitido ciertas libertades con el símbolo de Robinson. En lugar de restringirlo a un sexteto de electrones, los químicos orgánicos lo han adoptado como un símbolo general para la deslocalización cíclica de electrones.



PROBLEMA 11.24

¿Alguno de los siguientes iones es aromático? ¿Alguno es antiaromático?

a) Catión ciclononatetraenilo

b) Anión ciclononatetraenuro

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El punto crucial es el número de electrones π en un sistema cíclico conjugado. Si hay (4*n* + 2) electrones π, el ion es aromático. El conteo de electrones es más fácil si se escribe el ion como una estructura de Lewis sencilla y se recuerda que cada enlace doble contribuye con dos electrones π, un carbono con carga negativa contribuye con dos y un carbono con carga positiva no contribuye con ninguno.

El catión ciclononatetraenilo tiene ocho electrones π; no es aromático. Es antiaromático (4*n* = 8; *n* = 2).

11.22 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS

Los compuestos cíclicos que contienen al menos un átomo distinto al carbono como parte de su anillo se llaman **compuestos heterocíclicos**, y aquellos que poseen estabilidad aromática se llaman **compuestos heterocíclicos aromáticos**. Algunos compuestos heterocíclicos aromáticos representativos son *piridina*, *pirrol*, *furano* y *tiofeno*. Se muestran las estructuras y el sistema de numeración de la IUPAC usados para nombrar sus derivados. En su estabilidad y comportamiento químico, todos estos compuestos se parecen al benceno más de lo que se parecen a los alquenos.

Piridina   Pirrol   Furano   Tiofeno

La piridina, el pirrol y el tiofeno, como el benceno, están presentes en el alquitrán de hulla. El furano se prepara a partir de una sustancia llamada *furfural* obtenida de las mazorcas de maíz.

Los compuestos heterocíclicos aromáticos también pueden ser policíclicos. Un anillo de benceno y un anillo de piridina, por ejemplo, pueden compartir un lado común en dos formas diferentes. Una forma da un compuesto llamado *quinolina*, la otra da *isoquinolina*.

Quinolina   Isoquinolina

Compuestos análogos derivados por fusión de un anillo de benceno con un núcleo de pirrol, furano o tiofeno se llaman *indol*, *benzofurano* y *benzotiofeno*.

Indol   Benzofurano   Benzotiofeno

PROBLEMA 11.25

A diferencia de la quinolina y la isoquinolina, las cuales son de estabilidad comparable, los compuestos indol e isoindol son muy diferentes entre sí. ¿Cuál es más estable? Explique la razón de su elección.

Indol   Isoindol

Un grupo grande de compuestos heterocíclicos aromáticos se relacionan con el pirrol por reemplazo de uno de los carbonos del anillo β al nitrógeno por un segundo heteroátomo. Los compuestos de este tipo se llaman *azoles*.

Imidazol Oxazol Tiazol

Un fármaco que se receta ampliamente para el tratamiento de úlceras gástricas con el nombre genérico de *cimetidina* es un derivado sintético del imidazol. La *luciferina* de las luciérnagas es un derivado del tiazol, es la sustancia de origen natural que emite la luz de las luciérnagas.

CH_3 $CH_2SCH_2CH_2NHCNHCH_3$ NCN

Cimetidina

HO CO_2H

Luciferina de las luciérnagas

La luciferina de las luciérnagas es un ejemplo de un azol que contiene un anillo bencénico fusionado con un anillo de cinco miembros. Dichas estructuras son bastante comunes. Otro ejemplo es el *bencimidazol*, presente como una unidad estructural en la vitamina B_{12}. Algunos compuestos relacionados con el bencimidazol incluyen la *purina* y su derivado aminosustituido *adenina*, una de las llamadas bases heterocíclicas encontrada en el ADN y el ARN (capítulo 28).

Bencimidazol Purina Adenina

PROBLEMA 11.26

¿Puede deducir las fórmulas estructurales del *benzoxazol* y el *benzotiazol?*

Los tipos estructurales descritos en esta sección son apenas una pequeña fracción de los posibles. La química de los compuestos heterocíclicos aromáticos es rica y variada, con numerosas aplicaciones.

11.23 COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS Y LA REGLA DE HÜCKEL

La regla de Hückel puede extenderse a los compuestos heterocíclicos aromáticos. Un heteroátomo, como el oxígeno o el nitrógeno, puede contribuir con cero o dos de sus electrones no compartidos, según sea necesario para el sistema π a modo de satisfacer el requerimiento de $(4n + 2)$ electrones π.

El par no compartido en la piridina, por ejemplo, no es necesario para satisfacer el requerimiento de seis electrones π para la aromaticidad, así que se asocia por completo con el nitrógeno y no está deslocalizado en el sistema π aromático.

Piridina

- 2 electrones π para cada enlace doble = 6 electrones π.
- El par no compartido del nitrógeno ocupa un orbital híbrido sp^2 y no es parte del sistema π.







FIGURA 11.14 Mapas del potencial electrostático de la piridina y el pirrol. La degradación de la escala de colores es la misma para ambos. En la piridina, el par de electrones no compartidos es responsable de la concentración de la carga negativa (rojo) cerca del nitrógeno. En el pirrol, el par de electrones correspondiente está deslocalizado en el sistema π del anillo. La región que rodea al nitrógeno en el pirrol es positiva (azul). (Vea sección a color, p. C-8.)

El par no compartido en la estructura de Lewis del pirrol, por otra parte, debe agregarse a los cuatro electrones π de los dos enlaces dobles a fin de cumplir el requerimiento de seis electrones π.

Pirrol

- 2 electrones π para cada enlace doble = 4 electrones π.
- El par no compartido del nitrógeno ocupa un orbital *p*, el cual se traslapa con los orbitales *p* de los cuatro carbonos del anillo para formar un sistema cíclico conjugado que contiene seis electrones π.

Tanto en la piridina como en el pirrol el par de electrones no compartido ocupa el orbital que genera la estructura más estable. Es un orbital diferente en cada caso. En la piridina es un orbital híbrido sp^2 localizado en el nitrógeno. En el pirrol es un orbital *p* del nitrógeno que se traslapa con los orbitales *p* de los carbonos del anillo para formar un sistema π deslocalizado.

Los mapas del potencial electrostático en la figura 11.14 muestran cómo difieren la piridina y el pirrol con respecto a su distribución de carga. La región que rodea al nitrógeno en la piridina es roja (con carga negativa) y la región correspondiente en el pirrol es azul (con carga positiva).

PROBLEMA 11.27

Escriba dos formas de resonancia diferentes para el pirrol en las que el nitrógeno tenga una carga formal de +1. ¿Son posibles formas de resonancia comparables para la piridina?

La diferencia de los enlaces en la piridina y el pirrol se refleja en sus propiedades. Aunque ambos son bases débiles, la piridina es 10^7 a 10^9 veces más básica que el pirrol. Cuando la piridina actúa como una base de Brønsted, la protonación del nitrógeno convierte el par no compartido (N:) en un par de enlace (N—H), mientras deja intacto el sistema π aromático.

$$K = 10^{-10.5}$$

Piridina + Agua ⇌ Ion piridinio + Ion hidróxido

Agua: Ácido más débil (pK_a = 15.7) — Ion piridinio: Ácido más fuerte (pK_a = 5.2)

Con el pirrol, sin embargo, el par de electrones mostrado como un par no compartido en su fórmula de Lewis, en realidad es parte del sistema π aromático. Si estos dos electrones es-

tuvieran implicados en el enlace covalente con un protón, toda la estabilización asociada con la aromaticidad se perdería.

N: = N: pero :N—H = N—H

PROBLEMA 11.28

Estime el valor de pK_a del ácido conjugado del pirrol dado que el pirrol es alrededor de 10^7 a 10^9 veces menos básico que la piridina y que el valor de pK_a del ácido conjugado de la piridina es 5.2. ¿El ácido conjugado de la piridina es fuerte o débil? ¿Qué hay del ácido conjugado del pirrol?

El imidazol es un compuesto heterocíclico aromático con dos nitrógenos en un anillo de cinco miembros. Un nitrógeno tiene un par no compartido como en la piridina; el otro tiene un par como en el pirrol que se incorpora al sistema π aromático. El imidazol es un poco más básico que la piridina. Cuando el imidazol actúa como una base de Brønsted, la protonación de su nitrógeno tipo piridina permite que se retenga la aromaticidad al dejar sin tocar el nitrógeno tipo pirrol.

$K = 10^{-7}$

Imidazol	Agua		Ion imidazolio	Ion hidróxido
	Ácido más débil (pK_a = 15.7)		Ácido más fuerte (pK_a = 7)	

PROBLEMA 11.29

Observe la estructura del ion imidazolio en la ecuación anterior y escriba una segunda estructura de Lewis que obedezca la regla del octeto y tenga su carga positiva en el otro nitrógeno. Use flechas curvas para mostrar cómo reorganizó los electrones.

Pasando al oxígeno como un heteroátomo, surge la cuestión de dos pares no compartidos en el mismo átomo.

Furano

Un par es como el par en el pirrol, que ocupa un orbital *p* y contribuye con dos electrones para completar el requerimiento de seis electrones π para la estabilización aromática. El otro par de electrones en el furano es un par "extra", no necesario para satisfacer la regla de $4n + 2$ de la aromaticidad, y ocupa un orbital híbrido sp^2 como el par no compartido en la piridina.

11.24 RESUMEN

Sección 11.1 El benceno es la base de una clase de hidrocarburos llamados **arenos**, o **hidrocarburos aromáticos**.

Sección 11.2 Una propiedad importante de los hidrocarburos aromáticos es que son mucho más estables y menos reactivos que otros compuestos insaturados. El benceno, por ejemplo, no reacciona con muchos de los reactivos que reaccionan con rapidez con los alquenos. Cuando tiene lugar una reacción, se observa sustitución en lugar de adición. Las fórmulas de Kekulé para el benceno parecen inconsistentes con su baja

reactividad y con el hecho de que todos los enlaces C—C en el benceno son de la misma longitud (140 pm).

Sección 11.3 Una explicación para la estructura y estabilidad del benceno y otros arenos se basa en la resonancia, de acuerdo con lo cual el benceno es considerado como un híbrido de las dos estructuras de Kekulé.

El artículo "A History of the Structural Theory of Benzene—The Aromatic Sextet and Hückel's Rule" en el ejemplar de febrero de 1997 de *Journal of Chemical Education* (pp. 194-201) es una fuente rica de información adicional sobre este tema.

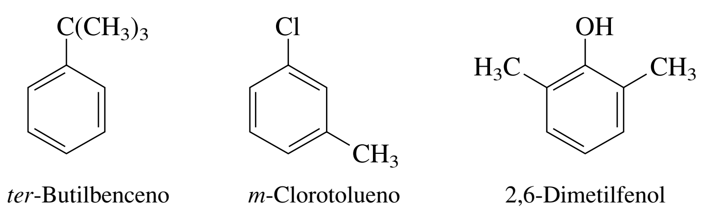
Sección 11.4 El grado en que el benceno es más estable que cualquiera de las estructuras de Kekulé es su **energía de resonancia**, la cual se estima que es 152 kJ/mol (36 kcal/mol) a partir de los datos de los calores de hidrogenación.

Sección 11.5 De acuerdo con el modelo de hibridación orbital, el benceno tiene seis electrones π, los cuales son compartidos por los seis carbonos con hibridación sp^2. Regiones de alta densidad de electrones π se localizan arriba y abajo del plano del anillo.



Sección 11.6 En la descripción de orbitales moleculares del benceno tiene tres orbitales π que son de enlace y tres que son de antienlace. Cada uno de los orbitales de enlace está ocupado por completo (dos electrones en cada uno), y los orbitales de antienlace están vacíos.

Sección 11.7 Muchos compuestos aromáticos son tan sólo derivados sustituidos del benceno y son nombrados en consecuencia. Muchos otros obtienen sus nombres de algún otro compuesto aromático base.



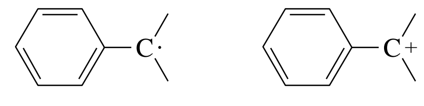
ter-Butilbenceno *m*-Clorotolueno 2,6-Dimetilfenol

Sección 11.8 Los **hidrocarburos policíclicos aromáticos**, de los cuales es un ejemplo el antraceno, contienen dos o más anillos bencénicos fusionados.

Antraceno

Sección 11.9 Las propiedades físicas de los arenos se asemejan a las de otros hidrocarburos.

Sección 11.10 Las reacciones químicas de los arenos pueden tener lugar en el anillo, o en una cadena lateral. Las reacciones que tienen lugar en la cadena lateral son influidas fuertemente por la estabilidad de los **radicales bencílicos** y los **carbocationes bencílicos**.



Radical libre bencílico Carbocatión bencílico

Sección 11.11 Un ejemplo de una reacción en la que reacciona el anillo es la **reducción de Birch**. El anillo de un areno es reducido a un dieno no conjugado por tratamiento con un metal del Grupo 1 (por lo general sodio) en amoniaco líquido en presencia de un alcohol.

CH_3 $\xrightarrow[CH_3OH]{Na,\ NH_3}$ CH_3

o-Xileno — 1,2-Dimetil-1,4-ciclohexadieno (92%)

Secciones 11.12 y 11.13 La halogenación por radicales libres y la oxidación implican reacciones en el carbono bencílico. Vea la tabla 11.2.

Sección 11.14 Los carbocationes bencílicos son intermediarios en reacciones S_N1 de halogenuros bencílicos y son estabilizados por deslocalización electrónica.

$C^+ \longleftrightarrow C \longleftrightarrow$ etc.

Sección 11.15 El alquenilbenceno más simple es el estireno ($C_6H_5CH{=}CH_2$). Un grupo arilo estabiliza un enlace doble al cual está unido. Los alquenilbencenos por lo general son preparados por deshidratación de alcoholes bencílicos o deshidrohalogenación de halogenuros bencílicos.

OH $\xrightarrow[calor]{H_2SO_4}$

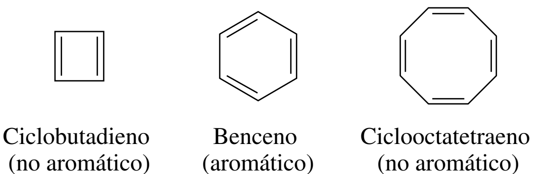
1-Fenilciclohexanol — 1-Fenilciclohexeno

Sección 11.16 Las reacciones de adición a alquenilbencenos ocurren en el enlace doble del sustituyente alquenilo, y la regioselectividad de la adición electrofílica está regida por la formación de un carbocatión en el carbono bencílico. Vea la tabla 11.2.

Sección 11.17 El poliestireno es un polímero de vinilo usado en forma amplia preparado por la polimerización del estireno por radicales libres.

Poliestireno

Sección 11.18 Aunque la conjugación cíclica es un requerimiento necesario para la aromaticidad, no es suficiente por sí sola. Si lo fuera, el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno serían aromáticos. No lo son.



Ciclobutadieno (no aromático) — Benceno (aromático) — Ciclooctatetraeno (no aromático)

Sección 11.19 Un requerimiento adicional para la aromaticidad es que el número de electrones π en especies conjugadas, planas, monocíclicas debe ser igual a $4n + 2$, donde n es un entero. Esto se llama **regla de Hückel**. El benceno, con seis electrones π, satisface la regla de Hückel para $n = 1$. El ciclobutadieno cuadrado (cuatro electrones π) y el

TABLA 11.2 Reacciones que implican las cadenas laterales de alquilo y alquenilo en arenos y derivados de arenos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Halogenación (sección 11.12) La halogenación de alquilbencenos por radicales libres es altamente selectiva para la sustitución en la posición bencílica. En el ejemplo mostrado se usó bromo elemental. De manera alternativa, la *N*-bromosuccinimida (NBS) es un reactivo conveniente para la bromación bencílica.	$ArCHR_2 \xrightarrow[\text{peróxido de benzoílo, } CCl_4\text{, 80°C}]{NBS} ArCR_2(Br)$ Areno → Bromuro de 1-arilalquilo $O_2N-C_6H_4-CH_2CH_3 \xrightarrow[CCl_4\text{, luz}]{Br_2} O_2N-C_6H_4-CH(Br)CH_3$ *p*-Etilnitrobenceno → Bromuro de 1-(*p*-nitrofenil)etilo (77%)
Oxidación (sección 11.13) La oxidación de alquilbencenos ocurre en la posición bencílica del grupo alquilo y forma un derivado del ácido benzoico. Los agentes oxidantes incluyen dicromato de sodio o potasio en ácido sulfúrico acuoso. El permanganato de potasio ($KMnO_4$) también es efectivo.	$ArCHR_2 \xrightarrow{\text{oxidación}} ArCO_2H$ Areno → Ácido arenocarboxílico 2,4,6-Trinitrotolueno $\xrightarrow[H_2SO_4\text{, } H_2O]{Na_2Cr_2O_7}$ Ácido 2,4,6-trinitrobenzoico (57 a 69%)
Hidrogenación (sección 11.16) La hidrogenación de los anillos aromáticos es un poco más lenta que la hidrogenación de alquenos y es una cuestión simple reducir el enlace doble de una cadena lateral insaturada en un areno mientras se deja intacto el anillo.	$ArCH{=}CR_2 + H_2 \xrightarrow{Pt} ArCH_2CHR_2$ Alquenilareno + Hidrógeno → Alquilareno $m\text{-}BrC_6H_4-CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[Pt]{H_2} m\text{-}BrC_6H_4-CH_2CH_2CH_3$ 1-(*m*-Bromofenil)propeno → *m*-Bromopropilbenceno (85%)
Adición electrofílica (sección 11.16) Un grupo arilo estabiliza un carbocatión bencílico y controla la regioselectividad de la adición a un enlace doble que implica al carbono bencílico. Se obedece la regla de Markovnikov.	$ArCH{=}CH_2 \xrightarrow{^{\delta+}E-Y^{\delta-}} ArCH(Y)-CH_2E$ Alquenilareno → Producto de adición electrofílica $C_6H_5-CH{=}CH_2 \xrightarrow{HBr} C_6H_5-CH(Br)CH_3$ Estireno → Bromuro de 1-feniletilo (85%)

ciclooctatetraeno plano (ocho electrones π) no lo hacen. Ambos son ejemplos de sistemas con $4n$ electrones π y son antiaromáticos.

Sección 11.20 Los **anulenos** son polienos monocíclicos completamente conjugados, y sintetizados con el propósito de probar la regla de Hückel. Son nombrados usando un prefijo numérico entre corchetes para indicar el número de carbonos, seguido por la

palabra *anuleno*. Los [4*n*]anulenos se caracterizan por tener anillos con enlaces cortos (dobles) y largos (sencillos) alternantes y son *antiaromáticos*. La aromaticidad esperada de los [4*n* + 2]anulenos está disminuida por la tensión angular y la tensión de van der Waals, a menos que el anillo contenga 18 carbonos o más.

Sección 11.21 Las especies con seis electrones π que poseen "estabilidad especial" incluyen ciertos iones, como el anión *ciclopentadienuro* y el catión *cicloheptatrienilo*.

Anión ciclopentadienuro (seis electrones π)

Catión cicloheptatrienilo (seis electrones π)

Sección 11.22 Los **compuestos heterocíclicos aromáticos** son compuestos que contienen al menos un átomo distinto al carbono formando parte del anillo aromático.

El anillo es heterocíclico y aromático

El anillo es heterocíclico pero no aromático

Nicotina

Sección 11.23 La regla de Hückel puede extenderse a compuestos heterocíclicos aromáticos. Los pares de electrones no compartidos del heteroátomo pueden usarse como electrones π cuando es necesario satisfacer la regla 4*n* + 2.

PROBLEMAS

11.30 Escriba fórmulas estructurales y dé los nombres de la IUPAC para todos los isómeros de $C_6H_5C_4H_9$ que contienen un anillo de benceno monosustituido.

11.31 Escriba una fórmula estructural correspondiente a cada uno de los siguientes:

a) Alilbenceno
b) (*E*)-1-Fenil-1-buteno
c) (*Z*)-2-Fenil-2-buteno
d) (*R*)-1-Feniletanol
e) Alcohol *o*-clorobencílico
f) *p*-Clorofenol
g) Ácido 2-nitrobencenocarboxílico
h) *p*-Diisopropilbenceno
i) 2,4,6-Tribromoanilina
j) *m*-Nitroacetofenona
k) 4-Bromo-3-etilestireno

11.32 Usando localizadores numéricos y los nombres de la tabla 11.1 como guía, dé un nombre de la IUPAC aceptable para cada uno de los siguientes compuestos:

a) Estragol (componente principal del aceite de ajenjo)

OCH_3 / $CH_2CH{=}CH_2$

b) Diosfenol (usado en medicina veterinaria para controlar parásitos en animales)

OH, I, I, NO_2

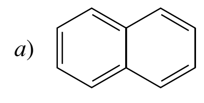
c) *m*-Xilidina (usado en la síntesis de lidocaína, un anestésico local)

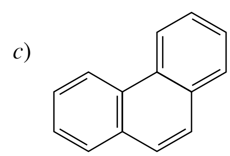
NH_2, H_3C, CH_3

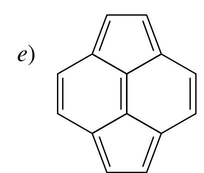
11.33 Escriba fórmulas estructurales y dé nombres aceptables para todos los compuestos isoméricos

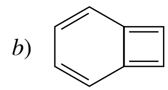
a) Nitrotoluenos
b) Ácidos diclorobenzoicos
c) Tribromofenoles
d) Tetrafluorobencenos
e) Ácidos naftalenocarboxílicos

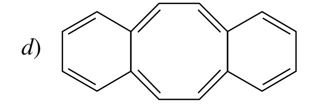
11.34 Cada uno de los siguientes compuestos puede representarse al menos por una estructura de resonancia alternativa, en la cual todos los anillos de seis miembros corresponden a formas de Kekulé del benceno. Escriba una forma de resonancia así para cada uno.

a) 

c) 

e) 

b) 

d) 

11.35 Dé la estructura del producto esperado a partir de la reacción de isopropilbenceno con

a) Hidrógeno (3 moles), Pt
b) Sodio y etanol en amoniaco líquido
c) Dicromato de sodio, agua, ácido sulfúrico, calor
d) *N*-Bromosuccinimida en CCl_4, calor, peróxido de benzoílo
e) El producto de la parte *d*) tratado con etóxido de sodio en etanol

El nombre común del isopropilbenceno es *cumeno.*

11.36 Cada una de las siguientes reacciones ha sido descrita en la literatura química y forma un solo producto orgánico con buen rendimiento. Identifique el producto de cada reacción.

a) C_6H_5-ciclobuteno $\xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ HO^-]{\text{1. } B_2H_6\text{, diglima}}$

b) 3-etilindeno (CH_2CH_3) $+\ H_2$ (1 mol) $\xrightarrow{Pt}$

c) $(C_6H_5)_2CH$—C_6H_4—CH_3 $\xrightarrow[CCl_4\text{, luz}]{Cl_2 \text{ en exceso}}$ $C_{20}H_{14}Cl_4$

d) (*E*)-$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$ $\xrightarrow[\text{ácido acético}]{CH_3CO_2OH}$

e) H_3C—ciclohexano—C(OH)—C_6H_5 $\xrightarrow[\text{ácido acético}]{H_2SO_4}$

f) $(CH_3)_2COH$—C_6H_4—$COH(CH_3)_2$ $\xrightarrow[\text{calor}]{KHSO_4}$ $C_{12}H_{14}$

g) $(Cl$—C_6H_4—$)_2CHCCl_3$ $\xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ $C_{14}H_8Cl_4$

(DDT)

h) 1-metilnaftaleno (CH_3) $\xrightarrow[CCl_4,\ \text{calor}]{N\text{-bromosuccinimida}}$ $C_{11}H_9Br$

i) $NC-C_6H_4-CH_2Cl \xrightarrow[\text{agua}]{K_2CO_3} C_8H_7NO$

11.37 Un cierto compuesto A, cuando es tratado con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo bajo condiciones fotoquímicas en tetracloruro de carbono a reflujo, formó bromuro de 3,4,5-tribromobencilo con un rendimiento excelente. Deduzca la estructura del compuesto A.

11.38 Un compuesto se obtuvo a partir de un producto natural y tenía la fórmula molecular $C_{14}H_{20}O_3$. Contenía tres grupos metoxi (—OCH_3) y un sustituyente —$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$. La oxidación con ácido crómico o permanganato de potasio formó ácido 2,3,5-trimetoxibenzoico. ¿Cuál es la estructura del compuesto?

11.39 La hidroboración-oxidación del (*E*)-2-(*p*-anisil)-2-buteno produjo un alcohol A, π. f. 60°C, con un rendimiento de 72%. Cuando se llevó a cabo la misma reacción con el alqueno *Z*, se obtuvo un alcohol líquido isomérico, B con un rendimiento de 77%. Sugiera estructuras razonables para A y B, y describa la relación entre ellos.

$CH_3O-C_6H_4-C(CH_3){=}CH(CH_3)$

(*E*)-2-(*p*-Anisil)-2-buteno

11.40 La deshidrohalogenación de las formas diasteroméricas del 1-cloro-1,2-difenilpropano es estereoespecífica. Un diasterómero produjo (*E*)-1,2-difenilpropeno y el otro produjo el isómero *Z*. ¿Cuál diasterómero produjo cuál alqueno? ¿Por qué?

$C_6H_5CH(CH_3)CH(Cl)C_6H_5$ — 1-Cloro-1,2-difenilpropano

$(C_6H_5)(H_3C)C{=}CHC_6H_5$ — 1,2-Difenilpropeno

11.41 Sugiera reactivos adecuados para llevar a cabo cada una de las siguientes conversiones. En la mayoría de los casos será necesaria más de una operación sintética.

a) $C_6H_5CH_2CH_3 \longrightarrow C_6H_5CH(Br)CH_3$

b) $C_6H_5CH(Br)CH_3 \longrightarrow C_6H_5CH(Br)CH_2Br$

c) $C_6H_5CH{=}CH_2 \longrightarrow C_6H_5C{\equiv}CH$

d) $C_6H_5C{\equiv}CH \longrightarrow C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_3$

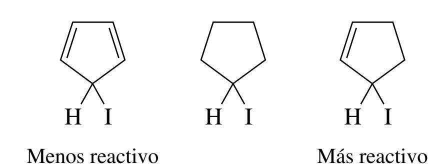
e) $C_6H_5CH_2CH_2OH \longrightarrow C_6H_5CH_2CH_2C{\equiv}CH$

f) $C_6H_5CH_2CH_2Br \longrightarrow C_6H_5CH(OH)CH_2Br$

11.42 Se han medido las velocidades relativas de reacción del etano, tolueno y etilbenceno con átomos de bromo. El hidrocarburo más reactivo experimenta sustracción del átomo de hidrógeno un millón de veces más rápido que el menos reactivo. Disponga estos hidrocarburos en orden de reactividad decreciente.

11.43 Escriba las estructuras de resonancia principales del catión *o*-metilbencilo y el catión *m*-metilbencilo. ¿Cuál tiene un carbocatión terciario como una forma de resonancia contribuyente?

11.44 Sugiera una explicación para el orden observado de reactividad S_N1 de los siguientes compuestos.



11.45 Un método estándar para preparar ciclopentadienuro de sodio (C_5H_5Na) es la reacción del ciclopentadieno con una solución de $NaNH_2$ en amoniaco líquido. Escriba una ecuación iónica neta para esta reacción, identifique el ácido y la base, y use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

11.46 El mismo anión se forma por la pérdida del protón más ácido del 1-metil-1,3-ciclopentadieno que del 5-metil-1,3-ciclopentadieno. Explique.

11.47 El ciclooctatetraeno tiene dos derivados tetrametilo diferentes con grupos metilo en cuatro átomos de carbono adyacentes. Ambos son completamente conjugados y no son estereoisómeros. Escriba sus estructuras.

11.48 Evalúe cada uno de los siguientes procesos aplicados al ciclooctatetraeno y decida si la especie formada es aromática o no.

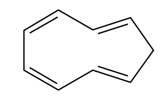
a) Adición de un electrón π más, para formar $C_8H_8^{-}$

b) Adición de dos electrones π más, para formar $C_8H_8^{2-}$

c) Eliminación de un electrón π, para formar $C_8H_8^{+}$

d) Eliminación de dos electrones π, para formar $C_8H_8^{2+}$

11.49 Evalúe cada uno de los siguientes procesos aplicados al ciclononatetraeno y decida si la especie formada es aromática o no.



Ciclononatetraeno

a) Adición de un electrón π más, para formar $C_9H_{10}^{-}$

b) Adición de dos electrones π más, para formar $C_9H_{10}^{2-}$

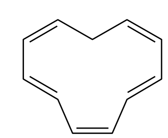
c) Pérdida de H^+ del carbono con hibridación sp^3

d) Pérdida de H^+ de uno de los carbonos con hibridación sp^2

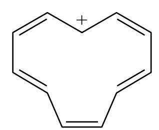
11.50 De entre las moléculas y iones mostrados, los cuales se basan en el cicloundecapentaeno, identifique aquellos que satisfacen los criterios para aromaticidad, como lo prescribe la regla de Hückel. ¿Algunos son antiaromáticos?



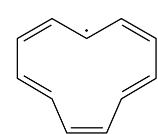
a) Cicloundecapentaeno



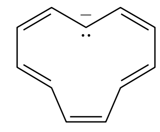
c) Catión cicloundecapentaenilo



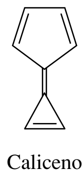
b) Radical cicloundecapentaenilo



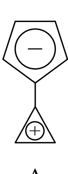
d) Anión cicloundecapentaenilo



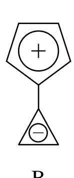
11.51 *a*) La figura 11.15 es un mapa del potencial electrostático del *caliceno*, nombrado así debido a que su forma se asemeja a un cáliz (*calix* es la palabra latina para "copa"). Tanto el mapa del potencial electrostático como su momento dipolar calculado (μ = 4.3 D) indican que el caliceno es un hidrocarburo inusualmente polar. ¿Cuál de las formas de resonancia dipolares, A o B, corresponde mejor con la distribución electrónica de la molécula? ¿Por qué esta forma de resonancia es más importante que la otra?



Caliceno



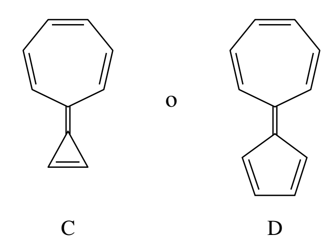
A



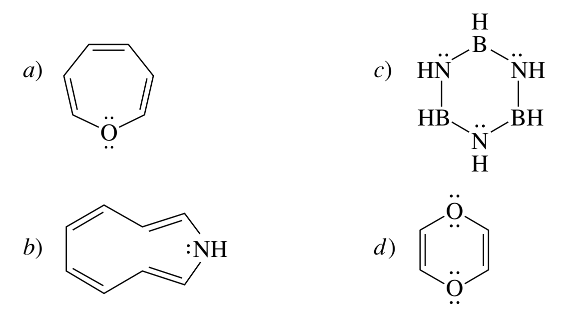
B

FIGURA 11.15 Mapa del potencial electrostático del caliceno (problema 11.51). (Vea sección a color, p. C-8.)

b) ¿Cuál de las siguientes estructuras debería ser estabilizada por resonancia en un mayor grado? (*Sugerencia*: Considere si son lógicas las formas de resonancia dipolares.)



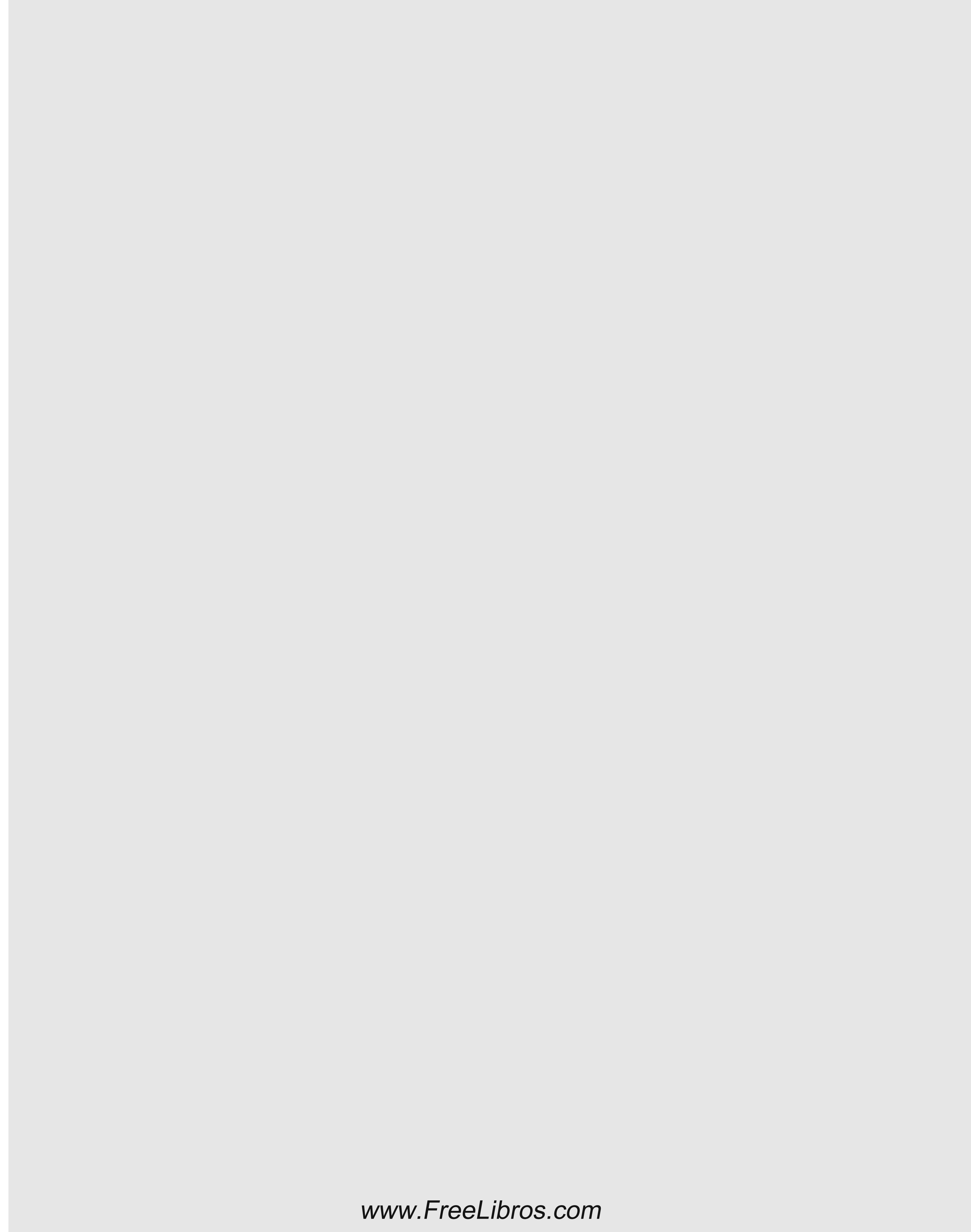
11.52 Clasifique cada una de las siguientes moléculas heterocíclicas como aromática o no, de acuerdo con la regla de Hückel. ¿Alguna es antiaromática?



11.53 La pelagra es una enfermedad causada por una deficiencia de *niacina* ($C_6H_5NO_2$) en la dieta. La niacina puede sintetizarse en el laboratorio por la oxidación de la cadena lateral de la 3-metilpiridina con ácido crómico o permanganato de potasio. Sugiera una estructura razonable para la niacina.

11.54 *Nitroxolina* es el nombre genérico con el que se vende la 5-nitro-8-hidroxiquinolina como un fármaco antibacteriano. Escriba su fórmula estructural.

11.55 La *acridina* es un compuesto heterocíclico aromático obtenido del alquitrán de hulla que se usa en la síntesis de colorantes. La fórmula molecular de la acridina es $C_{13}H_9N$, y su sistema de anillo es análogo al del antraceno, excepto que un grupo CH ha sido reemplazado por N. Las dos estructuras de resonancia más estables de la acridina son equivalentes entre sí, y ambas contienen una unidad estructural como la piridina. Escriba una fórmula estructural para la acridina.





Reacciones de arenos: sustitución electrofílica aromática

Esbozo del capítulo

12.1 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA REPRESENTATIVAS DEL BENCENO . . . 484
12.2 PRINCIPIOS DEL MECANISMO DE LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA . . . 484
12.3 NITRACIÓN DEL BENCENO . . . 487
12.4 SULFONACIÓN DEL BENCENO . . . 488
12.5 HALOGENACIÓN DEL BENCENO . . . 490
12.6 ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS DEL BENCENO . . . 491
12.7 ACILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS DEL BENCENO . . . 493
12.8 SÍNTESIS DE ALQUILBENCENOS POR ACILACIÓN-REDUCCIÓN . . . 495
12.9 VELOCIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA . . . 497
12.10 VELOCIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD EN LA NITRACIÓN DEL TOLUENO . . . 498
12.11 VELOCIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD EN LA NITRACIÓN DEL (TRIFLUOROMETIL)BENCENO . . . 501
12.12 EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA: SUSTITUYENTES ACTIVADORES . . . 503

CAPÍTULO 12

12.13 EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA: SUSTITUYENTES FUERTEMENTE DESACTIVADORES . . . 506

12.14 EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA: HALÓGENOS . . . 509

12.15 EFECTOS DE VARIOS SUSTITUYENTES . . . 510

12.16 SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE COMPUESTOS AROMÁTICOS DISUSTITUIDOS . . . 512

12.17 SUSTITUCIÓN EN EL NAFTALENO . . . 515

12.18 SUSTITUCIÓN EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS . . . 515

12.19 RESUMEN . . . 517

PROBLEMAS . . . 520

Mecanismos

12.1 Nitración del benceno . . . 488

12.2 Sulfonación del benceno . . . 489

12.3 Bromación del benceno . . . 490

12.4 Alquilación de Friedel-Crafts . . . 492

12.5 Acilación de Friedel-Crafts . . . 495

En el capítulo anterior se describió la *estabilidad especial* del benceno y las reacciones en que estaba presente un anillo aromático como sustituyente. Ahora, en este capítulo, se examinará el anillo aromático como un grupo funcional. ¿Qué clase de reacciones son posibles para el benceno y sus derivados? ¿Qué clase de reactivos reaccionan con arenos y qué productos se forman en esas reacciones?

De manera característica, los reactivos que reaccionan con el anillo aromático del benceno y sus derivados son *electrófilos*. Ya se ha tenido alguna experiencia con reactivos electrofílicos, en particular, respecto a la forma en que reaccionan con los alquenos. Los reactivos electrofílicos se *adicionan* a los alquenos.

$$\mathrm{>C{=}C<} \; + \; \overset{\delta+}{\mathrm{E}}-\overset{\delta-}{\mathrm{Y}} \longrightarrow \mathrm{E-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-Y}$$

Alqueno — Reactivo electrofílico — Producto de adición electrofílica

Cuando los electrófilos reaccionan con arenos tiene lugar una reacción diferente. *Se observa sustitución en lugar de adición*. Si se representa un areno con la fórmula general ArH, donde

Ar representa un grupo arilo, la porción electrofílica del reactivo reemplaza a uno de los hidrógenos en el anillo:

$$\underset{\text{Areno}}{Ar—H} + \underset{\text{Reactivo electrofílico}}{\overset{\delta+}{E}—\overset{\delta-}{Y}} \longrightarrow \underset{\text{Producto de sustitución electrofílica aromática}}{Ar—E} + H—Y$$

Esta reacción se llama **sustitución electrofílica aromática**; es uno de los procesos fundamentales de la química orgánica.

12.1 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA REPRESENTATIVAS DEL BENCENO

El alcance de la sustitución electrofílica aromática es muy grande; tanto el compuesto aromático como el reactivo electrofílico son capaces de una variación amplia. En efecto, es la amplitud de su alcance lo que hace tan importante la sustitución electrofílica aromática. Ésta es el método por el cual se preparan los derivados sustituidos del benceno. Se puede obtener una idea de estas reacciones al examinar algunos ejemplos típicos en los que el benceno es el sustrato. Estos ejemplos se listan en la tabla 12.1 y cada uno se comentará con más detalle en las secciones 12.3 a 12.7. Pero, primero se verá el mecanismo general de la sustitución electrofílica aromática.

12.2 PRINCIPIOS DEL MECANISMO DE LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA

Se recordará del capítulo 6 el mecanismo general para la adición electrofílica a alquenos:

$$\overset{}{\underset{\delta-}{Y}}—\underset{\delta+}{E} \quad C{=}C \xrightarrow{\text{lento}} E—C—C^{+} + :Y^{-}$$

Alqueno y electrófilo — Carbocatión

$$E—C—C^{+} + :Y^{-} \xrightarrow{\text{rápido}} E—C—C—Y$$

Carbocatión — Nucleófilo — Producto de la adición electrofílica

El primer paso es determinante de la velocidad. En él se forma un carbocatión cuando el par de electrones π del alqueno se usa para formar un enlace con el electrófilo. Después de su formación, el carbocatión experimenta una captura rápida por alguna base de Lewis presente en el medio.

Se recordará que un aceptor de pares electrónicos es un ácido de Lewis. Los electrófilos son ácidos de Lewis.

El primer paso en la reacción de los reactivos electrofílicos con el benceno es similar. Un electrófilo acepta un par de electrones del sistema π del benceno para formar un carbocatión:

$$C_6H_6 + \overset{\delta+}{E}—\overset{\delta-}{Y} \xrightarrow{\text{lento}} C_6H_6E^{+} + :Y^{-}$$

Benceno y electrófilo — Carbocatión

TABLA 12.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática representativas del benceno

Reacción y comentarios	Ecuación
1. Nitración Cuando el benceno se calienta con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico forma nitrobenceno. Un grupo nitro (—NO_2) reemplaza a uno de los hidrógenos del anillo.	Benceno + HNO_3 (Ácido nítrico) $\xrightarrow[30\text{ a }40°C]{H_2SO_4}$ Nitrobenceno (95%) + H_2O (Agua)
2. Sulfonación El benceno tratado con ácido sulfúrico concentrado caliente forma ácido bencenosulfónico. Un grupo ácido sulfónico (—SO_2OH) reemplaza a uno de los hidrógenos del anillo.	Benceno + $HOSO_2OH$ (Ácido sulfúrico) $\xrightarrow{\text{calor}}$ Ácido bencenosulfónico (100%) + H_2O (Agua)
3. Halogenación El bromo reacciona con benceno en presencia de bromuro de hierro(III) como catalizador para formar bromobenceno. El cloro reacciona del mismo modo en presencia de cloruro de hierro(III) para formar clorobenceno.	Benceno + Br_2 (Bromo) $\xrightarrow{FeBr_3}$ Bromobenceno (65 a 75%) + HBr (Bromuro de hidrógeno)
4. Alquilación de Friedel-Crafts Los halogenuros de alquilo reaccionan con benceno en presencia de cloruro de aluminio para producir alquilbencenos.	Benceno + $(CH_3)_3CCl$ (Cloruro de *ter*-butilo) $\xrightarrow[0°C]{AlCl_3}$ *ter*-Butilbenceno (60%) + HCl (Cloruro de hidrógeno)
5. Acilación de Friedel-Crafts Una reacción análoga ocurre cuando los halogenuros de acilo reaccionan con benceno en presencia de cloruro de aluminio. Los productos son aril cetonas.	Benceno + $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}Cl$ (Cloruro de propanoílo) $\xrightarrow[40°C]{AlCl_3}$ 1-Fenil-1-propanona (88%) + HCl (Cloruro de hidrógeno)

El carbocatión formado en este paso es un ion **arenio**, o **catión ciclohexadienilo**, también conocido como un **complejo σ**. Es un carbocatión alílico y es estabilizado por la deslocalización electrónica representada por la resonancia entre las estructuras contribuyentes:

Estructuras de resonancia de un catión ciclohexadienilo

La mayor parte de la estabilización por resonancia del benceno se pierde cuando se convierte en el catión ciclohexadienilo intermediario. A pesar de ser alílico, un catión ciclohexadienilo *no* es aromático y sólo posee una fracción de la estabilización por resonancia del benceno.

PROBLEMA 12.1

Con base en el postulado de Hammond, ¿la estructura del estado de transición para la formación del carbocatión intermediario se parece más al benceno o al catión ciclohexadienilo?

Una vez formado, el catión ciclohexadienilo pierde rápidamente un protón, restableciendo la aromaticidad del anillo y formando el producto de sustitución electrofílica aromática.

Producto de sustitución electrofílica aromática

rápido

+ :Y^- → + H—Y

Catión ciclohexadienilo

No es aromático; no se forma

Si la base de Lewis (:Y^-) hubiera actuado como un nucleófilo enlazándose al carbono, el producto habría sido un derivado del ciclohexadieno no aromático. Los productos de adición y sustitución surgen por rutas de reacción alternativas de un catión ciclohexadienilo. La sustitución ocurre de manera preferencial debido a que hay una fuerza impulsora considerable que favorece la rearomatización.

La figura 12.1 es un diagrama de energía potencial que describe el mecanismo general de la sustitución electrofílica aromática. Para que las reacciones de sustitución electrofílica

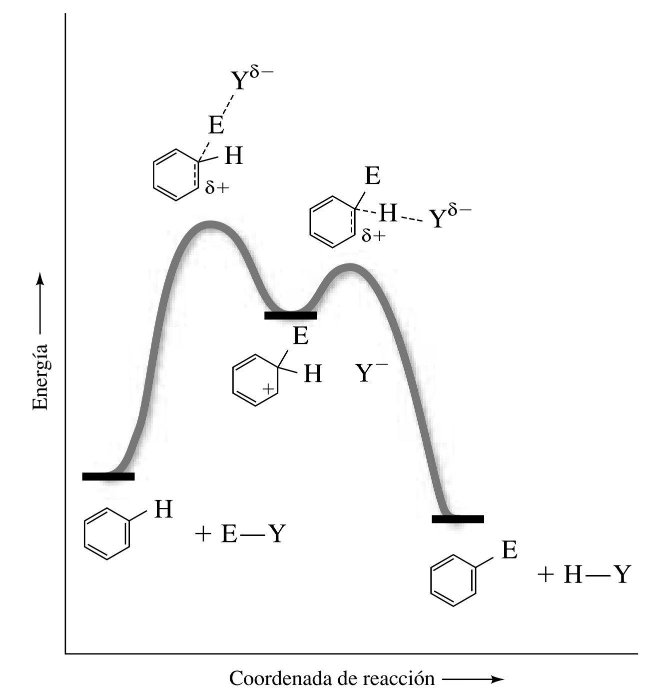


FIGURA 12.1 Diagrama de energía potencial para la sustitución electrofílica aromática.

aromática superen la alta energía de activación que caracteriza al primer paso, el electrófilo debe ser uno bastante reactivo. Muchos de los reactivos electrofílicos que reaccionan con rapidez con alquenos no reaccionan en absoluto con el benceno. Los peroxiácidos y el diborano, por ejemplo, están en esta categoría. Otros, como el bromo, reaccionan con el benceno sólo en presencia de catalizadores que incrementan su carácter electrofílico. El nivel bajo de reactividad del benceno hacia los electrófilos se deriva de la pérdida de la aromaticidad que acompaña a la transferencia de un par de sus seis electrones π a un electrófilo.

Con esto como antecedente, ahora se examinará con más detalle cada una de las reacciones de sustitución electrofílica aromática presentadas en la tabla 12.1, en especial, con respecto al electrófilo que ataca al benceno.

12.3 NITRACIÓN DEL BENCENO

Ya delineado el mecanismo general para la sustitución electrofílica aromática, ahora sólo se necesita identificar el electrófilo específico en la nitración del benceno para tener una idea bastante clara de la forma en que ocurre la reacción.

$$C_6H_5H + HONO_2 \xrightarrow[30\text{ a }40°C]{H_2SO_4} C_6H_5NO_2 + H_2O$$

Benceno — Ácido nítrico — Nitrobenceno (95%) — Agua

La función del ion nitronio en la nitración del benceno fue demostrada por sir Christopher Ingold, el mismo que sugirió los mecanismos S_N1 y S_N2 de la sustitución nucleofílica, y quien colaboró con Cahn y Prelog en el sistema de la notación *R* y *S*.

El electrófilo (E^+) en esta reacción es el *ion nitronio* ($:\ddot{O}=\overset{+}{N}=\ddot{O}:$). La distribución de carga en el ion nitronio es evidente tanto en su estructura de Lewis como en el mapa del potencial electrostático de la figura 12.2. Ahí se observa la relación complementaria entre la región pobre en electrones cerca del nitrógeno del NO_2^+ y la región rica en electrones asociada con los electrones π del benceno.

En el mecanismo 12.1 se adapta el mecanismo general de la sustitución electrofílica aromática a la nitración del benceno. El primer paso es determinante de la velocidad; en él, el benceno reacciona con el ion nitronio para formar el catión ciclohexadienilo intermediario. En el segundo paso se restablece la aromaticidad del anillo por la pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo.

Se sabe que el paso 1 es determinante de la velocidad porque la nitración del benceno no exhibe un efecto isotópico de deuterio (vea la sección 5.17). La pérdida de deuterio (D = ^2H) durante la nitración de C_6H_5D ocurre a la misma velocidad que la pérdida de un solo ^1H, lo cual indica que el enlace C—D debe romperse *después* del paso determinante de la velocidad, no durante éste.

El propósito del ácido sulfúrico en la reacción es aumentar la concentración del ion nitronio. El ácido nítrico solo no suministra una concentración lo bastante alta de NO_2^+ para que



FIGURA 12.2 Mapas del potencial electrostático de NO_2^+ (arriba) y del benceno (abajo). La región de mayor potencial positivo en el NO_2^+ se asocia con el nitrógeno. La región de mayor potencial negativo en el benceno se asocia con los electrones π arriba y abajo del anillo. (Vea sección a color, p. C-9.)

MECANISMO 12.1 Nitración del benceno

Paso 1: Reacción del ion nitronio con el sistema π del anillo aromático. (El modelo molecular representa al catión ciclohexadienilo intermediario.)

Benceno y ion nitronio —lento→ Catión ciclohexadienilo intermediario

Paso 2: Pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo.

Catión ciclohexadienilo intermediario + Agua —rápido→ Nitrobenceno + Ion hidronio

la reacción proceda a una velocidad conveniente. El ácido nítrico reacciona con el ácido sulfúrico para formar el ion nitronio de acuerdo con la ecuación:

$$HONO_2 + 2HOSO_2OH \rightleftharpoons :\ddot{O}{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{O}: + H_3O^+ + 2HOSO_2O^-$$

Ácido nítrico — Ácido sulfúrico — Ion nitronio — Ion hidronio — Ion hidrógeno sulfato

La nitración por sustitución electrofílica aromática no está limitada sólo al benceno, pues es una reacción general de compuestos que contienen un anillo bencénico. Antes de continuar con la siguiente sección, es una buena idea escribir la respuesta al siguiente problema para asegurarse de que entiende la relación de las materias primas con los productos en la nitración aromática.

PROBLEMA 12.2

La nitración del 1,4-dimetilbenceno (*p*-xileno) forma un solo producto que tiene la fórmula molecular $C_8H_9NO_2$ con rendimiento alto. ¿Cuál es el producto?

12.4 SULFONACIÓN DEL BENCENO

La reacción del benceno con ácido sulfúrico para producir ácido bencenosulfónico

$$C_6H_5H + HOSO_2OH \xrightleftharpoons{\text{calor}} C_6H_5SO_2OH + H_2O$$

Benceno — Ácido sulfúrico — Ácido bencenosulfónico — Agua

es reversible, pero puede completarse por diversas técnicas. Eliminando el agua formada en la reacción, por ejemplo, permite que se obtenga ácido bencenosulfónico con un rendimiento ca-

si cuantitativo. Cuando se usa una solución de trióxido de azufre en ácido sulfúrico como el agente sulfonante, la velocidad de la sulfonación es mucho más rápida y el equilibrio se desplaza por completo al lado de los productos, de acuerdo con la ecuación

$$\text{Benceno} + SO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5SO_2OH$$

Benceno + Trióxido de azufre → Ácido bencenosulfónico

Entre la variedad de especies electrofílicas presentes en el ácido sulfúrico concentrado, es probable que el trióxido de azufre (figura 12.3) sea el electrófilo real en la sulfonación aromática. Puede representarse la sulfonación del benceno por trióxido de azufre por la secuencia de pasos mostrada en el mecanismo 12.2.



FIGURA 12.3 Mapa del potencial electrostático del trióxido de azufre. La región de mayor carga positiva rodea al azufre. (Vea sección a color, p. C-9.)

PROBLEMA 12.3

Al calentarlo con trióxido de azufre en ácido sulfúrico, el 1,2,4,5-tetrametilbenceno se convirtió en un producto de fórmula molecular $C_{10}H_{14}O_3S$ con un rendimiento de 94%. Sugiera una estructura razonable para este producto.

MECANISMO 12.2 Sulfonación del benceno

Paso 1: El trióxido de azufre ataca al benceno en el paso determinante de la velocidad. (El modelo molecular representa al catión ciclohexadienilo intermediario.)

Benceno y trióxido de azufre $\xrightarrow{\text{lento}}$ Catión ciclohexadienilo intermediario

Paso 2: Se pierde un protón del carbono con hibridación sp^3 del intermediario para restaurar la aromaticidad del anillo. La especie mostrada que sustrae el protón es un ion hidrógeno sulfato formado por la ionización del ácido sulfúrico.

Catión ciclohexadienilo intermediario + Ion hidrógeno sulfato ($^-$:Ö—SO_2OH) $\xrightarrow{\text{rápido}}$ Ion bencenosulfonato + Ácido sulfúrico (H—ÖSO_2OH)

Paso 3: Una transferencia rápida de un protón del oxígeno del ácido sulfúrico al oxígeno del bencenosulfonato completa el proceso.

Ion bencenosulfonato + Ácido sulfúrico (H—ÖSO_2OH) $\xrightarrow{\text{rápido}}$ Ácido bencenosulfónico + Ion hidrógeno sulfato ($^-$:Ö—SO_2OH)

12.5 HALOGENACIÓN DEL BENCENO

De acuerdo con el procedimiento usual para preparar bromobenceno, el bromo se adiciona al benceno en presencia de hierro metálico (de manera habitual unas cuantas tachuelas para alfombra) y se calienta la mezcla de reacción.

$$C_6H_5H + Br_2 \xrightarrow[\text{calor}]{Fe} C_6H_5Br + HBr$$

Benceno, Bromo, Bromobenceno (65 a 75%), Bromuro de hidrógeno

El bromuro de hierro(III) ($FeBr_3$) también se llama *bromuro férrico.*

El bromo, aunque se adiciona rápido a los alquenos, es un electrófilo demasiado débil para reaccionar con el benceno a una velocidad considerable. Debe estar presente un catalizador que aumente las propiedades electrofílicas del bromo. De algún modo las tachuelas para alfombra pueden hacer esto. ¿Cómo?

El catalizador activo no es el hierro en sí, sino el bromuro de hierro(III), formado por la reacción del hierro y el bromo.

$$2Fe + 3Br_2 \longrightarrow 2FeBr_3$$

Hierro, Bromo, Bromuro de hierro(III)

El bromuro de hierro(III) es un ácido de Lewis débil. Se combina con el bromo para formar un complejo ácido de Lewis/base de Lewis.

$$:\ddot{Br}-\ddot{Br}: + FeBr_3 \rightleftharpoons :\ddot{Br}-\overset{+}{\ddot{Br}}-\overset{-}{Fe}Br_3$$

Base de Lewis, Ácido de Lewis, Complejo ácido de Lewis/base de Lewis

La formación del complejo entre el bromo y el bromuro de hierro(III) hace más electrofílico al bromo, y ataca al benceno para formar un ciclohexadienilo intermediario, como se muestra en el paso 1 del mecanismo 12.3. En el paso 2, como en la nitración y la sulfonación, la pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo es rápida y forma el producto de la sustitución electrofílica aromática.

MECANISMO 12.3 Bromación del benceno

Paso 1: El complejo bromo-bromuro de hierro(III) es el electrófilo activo que ataca al benceno. Dos de los electrones π del benceno forman un enlace con el bromo y se forma un catión ciclohexadienilo intermediario. (El modelo molecular representa al catión ciclohexadienilo intermediario.)

$$C_6H_6 + :\ddot{Br}-\overset{+}{\ddot{Br}}-\overset{-}{Fe}Br_3 \xrightarrow{\text{lento}} [C_6H_6Br]^+ + :\ddot{Br}-\overset{-}{Fe}Br_3$$

Benceno y complejo bromo-bromuro de hierro(III); Catión ciclohexadienilo intermediario; Ion tetrabromoferrato

Paso 2: La pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo produce bromobenceno.

$$[C_6H_6Br]^+ + :\ddot{Br}-\overset{-}{Fe}Br_3 \xrightarrow{\text{rápido}} C_6H_5\ddot{Br}: + H-\ddot{Br}: + FeBr_3$$

Catión ciclohexadienilo intermediario; Ion tetrabromoferrato; Bromobenceno; Bromuro de hidrógeno; Bromuro de hierro(III)

Sólo se requieren cantidades pequeñas de bromuro de hierro(III). Es un catalizador para la bromación y, como lo indica el mecanismo 12.3, se regenera en el curso de la reacción. Más adelante, en este capítulo, se verá que algunos sustratos aromáticos son mucho más reactivos que el benceno y reaccionan con rapidez con el bromo aun en ausencia de un catalizador.

La cloración se lleva a cabo de manera similar a como se lleva al efecto la bromación y proporciona una ruta fácil para obtener clorobenceno y cloruros de arilo relacionados. La fluoración y la yodación del benceno y otros arenos rara vez se realizan. El flúor es tan reactivo que su reacción con el benceno es difícil de controlar. La yodación es muy lenta y tiene una constante de equilibrio desfavorable. La síntesis de fluoruros de arilo y yoduros de arilo se lleva a cabo, en general, por medio de transformaciones de grupo funcional de arilaminas; estas reacciones se describirán en el capítulo 22.

12.6 ALQUILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS DEL BENCENO

Los halogenuros de alquilo reaccionan con el benceno en presencia de cloruro de aluminio para producir alquilbencenos.

$$C_6H_5H + (CH_3)_3CCl \xrightarrow[0°C]{AlCl_3} C_6H_5C(CH_3)_3 + HCl$$

Benceno | Cloruro de *ter*-butilo | *ter*-Butilbenceno (60%) | Cloruro de hidrógeno

La alquilación del benceno con halogenuros de alquilo en presencia de cloruro de aluminio fue descubierta por Charles Friedel y James M. Crafts en 1877. Crafts, quien más tarde sería presidente del Instituto Tecnológico de Massachusetts, colaboró con Friedel en la Sorbona de París, y juntos desarrollaron lo que ahora se conoce como la **reacción de Friedel-Crafts**, como parte de uno de los métodos sintéticos más útiles en la química orgánica.

Los halogenuros de alquilo por sí mismos no son lo suficientemente electrofílicos para reaccionar con el benceno. El cloruro de aluminio sirve como un ácido de Lewis catalizador para aumentar el carácter electrofílico del agente alquilante. Con halogenuros de alquilo terciarios y secundarios, la adición de cloruro de aluminio conduce a la formación de carbocationes, los cuales atacan luego el anillo aromático.

$$(CH_3)_3C-\ddot{\underset{..}{Cl}}: + AlCl_3 \longrightarrow (CH_3)_3C-\overset{+}{\underset{..}{Cl}}-\overset{-}{Al}Cl_3$$

Cloruro de *ter*-butilo | Cloruro de aluminio | Complejo ácido de Lewis/base de Lewis

$$(CH_3)_3C-\overset{+}{\underset{..}{Cl}}-\overset{-}{Al}Cl_3 \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + \overset{-}{Al}Cl_4$$

Complejo cloruro de *ter*-butilo-cloruro de aluminio | Catión *ter*-butilo | Anión tetracloroaluminato

El mecanismo 12.4 ilustra el ataque del catión *ter*-butilo al anillo de benceno (paso 1) y la formación subsiguiente de *ter*-butilbenceno por pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo intermediario (paso 2).

Los halogenuros de alquilo secundarios reaccionan por un mecanismo similar que implica ataque al benceno por un carbocatión secundario. Los halogenuros de metilo y de etilo no forman carbocationes cuando son tratados con cloruro de aluminio, pero alquilan al benceno bajo condiciones de Friedel-Crafts. Los complejos de cloruro de aluminio con los halogenuros de metilo y de etilo contienen enlaces carbono-halógeno altamente polarizados, y estos complejos son las especies electrofílicas que reaccionan con el benceno.

$$C_3H-\overset{+}{\underset{..}{X}}-\overset{-}{Al}X_3 \qquad CH_3CH_2-\overset{+}{\underset{..}{X}}-\overset{-}{Al}X_3$$

Complejo halogenuro de metilo/halogenuro de aluminio | Complejo halogenuro de etilo/halogenuro de aluminio

MECANISMO 12.4 Alquilación de Friedel-Crafts

Paso 1: Una vez generado por la reacción del cloruro de *ter*-butilo con el cloruro de aluminio, el catión *ter*-butilo ataca a los electrones π del benceno y se forma un enlace carbono-carbono. (El modelo molecular representa al catión ciclohexadienilo intermediario.)

H_3C, CH_3, H, $\overset{+}{C}$, CH_3 —lento→ $C(CH_3)_3$, H, +

Benceno y catión ***ter***-butilo

Catión ciclohexadienilo intermediario

Paso 2: La pérdida de un protón del catión ciclohexadienilo intermediario produce *ter*-butilbenceno.

$C(CH_3)_3$, H + $:\ddot{Cl}-\bar{Al}Cl_3$ —rápido→ $C(CH_3)_3$ + HCl + $AlCl_3$

Catión ciclohexadienilo intermediario | Ion tetracloroaluminato | *ter*-Butilbenceno | Cloruro de hidrógeno | Cloruro de aluminio

Las reacciones de Friedel-Crafts tienen otras limitaciones que se verán en este capítulo; en la tabla 12.4 (p. 519) se hace un resumen de ellas.

Un inconveniente de la alquilación de Friedel-Crafts es que pueden ocurrir rearreglos, en especial cuando se usan halogenuros de alquilo primarios. Por ejemplo, la alquilación de Friedel-Crafts del benceno con cloruro de isobutilo (un halogenuro de alquilo primario) sólo produce *ter*-butilbenceno.

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{H} + (CH_3)_2CHCH_2Cl \xrightarrow[0°C]{AlCl_3} \text{C}_6\text{H}_5C(CH_3)_3 + HCl$$

Benceno | Cloruro de isobutilo | *ter*-Butilbenceno (66%) | Cloruro de hidrógeno

Aquí, el electrófilo es el catión *ter*-butilo formado por una migración de hidruro que acompaña a la ionización del enlace carbono-cloro.

$$H_3C-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-CH_2-\overset{+}{\ddot{C}l}-\bar{Al}Cl_3 \longrightarrow H_3C-\underset{CH_3}{\overset{+}{C}}-\overset{H}{C}H_2 + \bar{Al}Cl_4$$

Complejo cloruro de isobutilo/cloruro de aluminio | Catión *ter*-butilo | Ion tetracloroaluminato

En las secciones 5.13 y 6.7 se vieron rearreglos que implicaban desplazamiento de hidruros.

PROBLEMA 12.4

En un intento por preparar propilbenceno, un químico hizo la alquilación del benceno con 1-cloropropano y cloruro de aluminio. Sin embargo, se obtuvieron dos hidrocarburos isoméricos en una razón de 2:1, siendo el propilbenceno deseado el componente menor. ¿Cuál fue el producto principal? ¿Cómo se formó?

Debido a que el ataque electrofílico en el benceno tan sólo es otra reacción posible de un carbocatión, pueden usarse otros precursores de carbocationes en lugar de halogenuros de alqui-

lo. Por ejemplo, los alquenos, que son convertidos en carbocationes por protonación, pueden usarse para la alquilación del benceno.

Benceno + Ciclohexeno $\xrightarrow{H_2SO_4}$ Ciclohexilbenceno (65 a 68%)

PROBLEMA 12.5

Escriba un mecanismo razonable para la formación de ciclohexilbenceno a partir de la reacción de benceno, ciclohexeno y ácido sulfúrico.

Los halogenuros de alquenilo, como el cloruro de vinilo ($H_2C{=}CHCl$), *no* forman carbocationes al tratarlos con cloruro de aluminio, por lo que no pueden usarse en reacciones de Friedel-Crafts. Por tanto, la preparación industrial de estireno a partir de benceno y etileno no implica cloruro de vinilo, pero procede por la vía del etilbenceno.

Benceno + $H_2C{=}CH_2$ (Etileno) $\xrightarrow{HCl,\ AlCl_3}$ $C_6H_5{-}CH_2CH_3$ (Etilbenceno) $\xrightarrow[ZnO]{630°C}$ $C_6H_5{-}CH{=}CH_2$ (Estireno)

La deshidrogenación de alquilbencenos, aunque útil en la preparación industrial de estireno, no es un procedimiento general y no es muy adecuada para la preparación de alquenilbencenos en el laboratorio. En tales casos, un alquilbenceno es sometido a bromación bencílica (sección 11.12) y el bromuro bencílico resultante es tratado con base para efectuar la deshidrohalogenación.

PROBLEMA 12.6

Proponga una síntesis de 1-fenilciclohexeno a partir de benceno y ciclohexeno.

Un grupo acilo tiene la fórmula general $RC({=}O){-}$

12.7 ACILACIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS DEL BENCENO

Otra versión de la reacción de Friedel-Crafts usa **halogenuros de acilo**, en lugar de halogenuros de alquilo, y produce aril cetonas.

Benceno ($C_6H_5{-}H$) + CH_3CH_2CCl (C=O) (Cloruro de propanoílo) $\xrightarrow[\text{disulfuro de carbono, } 40°C]{AlCl_3}$ $C_6H_5{-}CCH_2CH_3$ (C=O) (1-Fenil-1-propanona (88%)) + HCl (Cloruro de hidrógeno)

El electrófilo en una reacción de acilación de Friedel-Crafts es un **catión acilo** (también conocido como **ion acilio**). Los cationes acilo son estabilizados por resonancia. El catión acilo derivado del cloruro de propanoílo se representa con las dos formas de resonancia

$CH_3CH_2\overset{+}{C}{=}\ddot{O}: \longleftrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}\overset{+}{O}:$

Forma de resonancia más estable; el oxígeno y el carbono tienen octetos de electrones

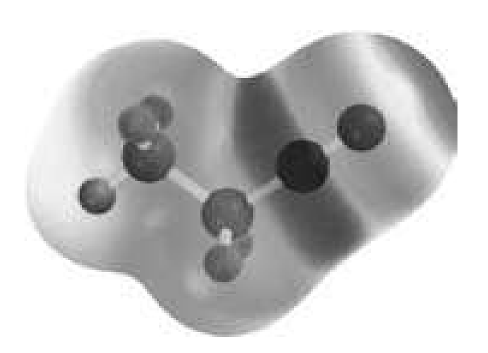


FIGURA 12.4 Mapa del potencial electrostático del catión propanoílo [$(CH_3CH_2C{=}O)^+$]. La región de mayor carga positiva se asocia con el carbono del grupo C═O. (Vea sección a color, p. C-9.)

Los cationes acilo se forman por la coordinación de un cloruro de acilo con cloruro de aluminio, seguido por la ruptura del enlace carbono-cloro.

$$CH_3CH_2\overset{\overset{\displaystyle :O:}{\|}}{C}-\ddot{\underset{..}{Cl}}: + AlCl_3 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{\overset{\displaystyle :O:}{\|}}{C}-\overset{+}{\underset{..}{Cl}}-\overset{-}{Al}Cl_3 \longrightarrow CH_3CH_2C{\equiv}\overset{+}{O}: + \overset{-}{Al}Cl_4$$

Cloruro de propanoílo — Cloruro de aluminio — Complejo ácido de Lewis/base de Lewis — Catión propanoílo — Ion tetracloroaluminato

El sitio electrofílico de un catión acilo es su carbono acilo. Un mapa del potencial electrostático del catión acilo del cloruro de propanoílo (figura 12.4) ilustra bien la concentración de carga positiva en el carbono acilo, como lo muestra el color azul. La reacción entre este catión y el benceno es análoga a la de otros reactivos electrofílicos (mecanismo 12.5).

PROBLEMA 12.7

La reacción mostrada forma un solo producto con un rendimiento de 88%. ¿Cuál es ese producto?

$$\text{1,3,5-}(CH_3O)_3C_6H_3 + (CH_3)_2CHCH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}Cl \xrightarrow{AlCl_3}$$

Los cloruros de acilo están disponibles con facilidad. Se preparan a partir de ácidos carboxílicos por reacción con cloruro de tionilo.

$$R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH + SOCl_2 \longrightarrow R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}Cl + SO_2 + HCl$$

Ácido carboxílico — Cloruro de tionilo — Cloruro de acilo — Dióxido de azufre — Cloruro de hidrógeno

Los anhídridos de ácidos carboxílicos, compuestos del tipo $R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}O\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R$, también pueden servir como fuente de cationes acilo y, en presencia de cloruro de aluminio, se acila el benceno. Una unidad acilo de un anhídrido de ácido se une al anillo de benceno, y la otra forma parte de un ácido carboxílico.

La *acetofenona* es uno de los derivados del benceno frecuentemente encontrados, listados en la tabla 11.1.

$$C_6H_5H + CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}O\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[40°C]{AlCl_3} C_6H_5\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_3 + CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$$

Benceno — Anhídrido acético — Acetofenona (76 a 83%) — Ácido acético

MECANISMO 12.5 Acilación de Friedel-Crafts

Paso 1: El catión acilo ataca al benceno. Un par de electrones π del benceno forma un enlace covalente con el carbono del catión acilo. (El modelo molecular representa al catión ciclohexadienilo intermediario.)

lento

Benceno y catión propanoílo

Catión ciclohexadienilo intermediario

Paso 2: La aromaticidad del anillo se restablece cuando pierde un protón para formar la aril cetona.

rápido

Catión ciclohexadienilo intermediario

Ion tetracloroaluminato

1-Fenil-1-propanona

Cloruro de hidrógeno

Cloruro de aluminio

PROBLEMA 12.8

El *anhídrido succínico*, cuya estructura se muestra a continuación, es un anhídrido cíclico usado con frecuencia en acilaciones de Friedel-Crafts. Dé la estructura del producto obtenido cuando el benceno es acilado con anhídrido succínico en presencia de cloruro de aluminio.

Una diferencia importante entre las alquilaciones y las acilaciones de Friedel-Crafts es que los cationes acilo *no se rearreglan*. El grupo acilo es transferido al anillo bencénico sin alterar. Un catión acilo se estabiliza por resonancia de una manera tan fuerte que es más estable que cualquier ion que pudiera surgir posiblemente de él por la migración de un hidruro o de un grupo alquilo.

Catión más estable; todos los átomos tienen octetos de electrones

Catión menos estable; seis electrones en el carbono

12.8 SÍNTESIS DE ALQUILBENCENOS POR ACILACIÓN-REDUCCIÓN

Debido a que la acilación de un anillo aromático puede lograrse sin rearreglos, se usa con frecuencia como el primer paso en un procedimiento para la *alquilación* de compuestos aromáticos por *acilación-reducción*. Como se vio en la sección 12.6, la alquilación de Friedel-Crafts del benceno con halogenuros de alquilo primarios, por lo normal, forma productos que tienen

los grupos alquilo rearreglados como sustituyentes. Cuando se prepara un compuesto del tipo $ArCH_2R$, se usa una secuencia de dos pasos en la que el primer paso es una acilación de Friedel-Crafts.

$$\text{Benceno} \xrightarrow[\text{AlCl}_3]{\text{RCCl (C=O)}} \text{Aril cetona } (C_6H_5CR, \text{C=O}) \xrightarrow{\text{reducción}} \text{Alquilbenceno } (C_6H_5CH_2R)$$

Benceno Aril cetona Alquilbenceno

El segundo paso es una reducción del grupo carbonilo (C═O) a un grupo metileno (CH_2).

Una amalgama es una mezcla o aleación de mercurio con otro metal. Durante muchos años se usaron amalgamas de plata en empastes dentales.

El método más usado para reducir una aril cetona a un alquilbenceno, emplea una amalgama de zinc-mercurio en ácido clorhídrico concentrado y se llama **reducción de Clemmensen**. El zinc es el agente reductor.

La síntesis de butilbenceno ilustra la secuencia de acilación-reducción.

$$C_6H_6 + CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)} C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_3$$

Benceno Cloruro de butanoílo 1-Fenil-1-butanona (86%) Butilbenceno (73%)

La alquilación directa del benceno usando 1-clorobutano y cloruro de aluminio produciría *sec*-butilbenceno por rearreglo y, por tanto, no puede usarse.

PROBLEMA 12.9

Usando el benceno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario, sugiera síntesis eficientes de

a) Isobutilbenceno, $C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$

b) Neopentilbenceno, $C_6H_5CH_2C(CH_3)_3$

SOLUCIÓN MUESTRA a) La alquilación de Friedel-Crafts del benceno con cloruro de isobutilo no es adecuada, debido a que produce *ter*-butilbenceno por rearreglo.

$$C_6H_6 + (CH_3)_2CHCH_2Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5C(CH_3)_3$$

Benceno Cloruro de isobutilo *ter*-Butilbenceno (66%)

Se requiere la secuencia de dos pasos de acilación-reducción. La acilación del benceno deja la cadena lateral en el anillo con el esqueleto de carbonos correcto. La reducción de Clemmensen convierte al grupo carbonilo en un grupo metileno.

$$C_6H_6 + (CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \xrightarrow{AlCl_3} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH(CH_3)_2 \xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)} C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$$

Benceno Cloruro de 2-metilpropanoílo 2-Metil-1-fenil-1-propanona (84%) Isobutilbenceno (80%)

Otra forma de reducir los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas es la **reducción de Wolff-Kishner**. Al calentar un aldehído o una cetona con hidracina (H_2NNH_2) e hidróxido

de sodio o potasio en un alcohol a alta temperatura, como el trietilenglicol ($HOCH_2CH_2OCH$-$_2CH_2OCH_2CH_2OH$, p. eb. 287°C), convierte el carbonilo en un grupo CH_2.

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{trietilenglicol, } 175^{o}C]{H_2NNH_2,\ KOH} C_6H_5-CH_2CH_2CH_3$$

1-Fenil-1-propanona → Propilbenceno (82%)

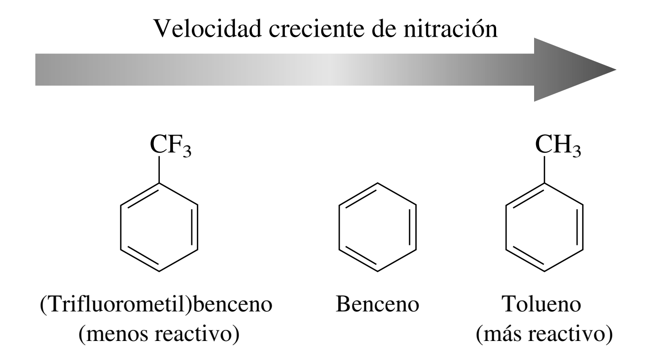
Las reducciones de Clemmensen y de Wolff-Kishner están diseñadas para realizar una transformación específica de grupo funcional, la reducción de un carbonilo de aldehído o cetona a un grupo metileno. Ninguna reducirá el grupo carbonilo de un ácido carboxílico, ni los enlaces dobles o triples carbono-carbono son afectados por estos métodos.

12.9 VELOCIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA

Hasta ahora sólo se ha mostrado interés por la sustitución electrofílica del benceno. Surgen dos cuestiones importantes cuando se pasa a la sustitución en anillos que ya tienen al menos un sustituyente:

1. ¿Cuál es el efecto de un sustituyente en la *velocidad* de la sustitución electrofílica aromática?
2. ¿Cuál es el efecto de un sustituyente en la *regioselectividad* de la sustitución electrofílica aromática?

Para ilustrar los efectos de los sustituyentes en la velocidad, considere la nitración del benceno, el tolueno y el (trifluorometil)benceno.



El intervalo de velocidades de la nitración entre estos tres compuestos es bastante grande; cubre una extensión de casi un millón de veces. El tolueno experimenta la nitración, aproximadamente, 20 a 25 veces más rápido que el benceno. Debido a que el tolueno es más reactivo que el benceno, se dice que un grupo metilo *activa* el anillo hacia la sustitución electrofílica aromática. El (trifluorometil)benceno, por otra parte, experimenta la nitración alrededor de 40 000 veces más despacio que el benceno. Se dice que un grupo trifluorometilo *desactiva* el anillo hacia la sustitución electrofílica aromática.

Del mismo modo en que hay una diferencia marcada en la forma en que los sustituyentes metilo y trifluorometilo afectan la velocidad de la sustitución electrofílica aromática, la hay también en la forma en que afectan su regioselectividad.

Tres productos son posibles a partir de la nitración del tolueno: *o*-nitrotolueno, *m*-nitrotolueno y *p*-nitrotolueno. Todos se forman, pero no en cantidades iguales. Juntos, los isómeros orto- y para-sustituidos forman 97% de la mezcla de producto; el meta, sólo 3%.

CH_3 $\xrightarrow[\text{Anhídrido acético}]{HNO_3}$ CH_3 NO_2 + CH_3 NO_2 + CH_3 NO_2

Tolueno | *o*-Nitrotolueno (63%) | *m*-Nitrotolueno (3%) | *p*-Nitrotolueno (34%)

Debido a que la sustitución en el tolueno ocurre sobre todo en las posiciones orto y para al metilo, se dice que *un sustituyente metilo es un* **director** y **orto para**.

La nitración del (trifluorometil)benceno, por otra parte, produce casi exclusivamente *m*-nitro(trifluorometil)benceno (91%). Los isómeros orto- y para-sustituidos son componentes menores de la mezcla de reacción.

CF_3 $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ CF_3 NO_2 + CF_3 NO_2 + CF_3 NO_2

(Trifluorometil)benceno | *o*-Nitro(trifluorometil)benceno (6%) | *m*-Nitro(trifluorometil)benceno (91%) | *p*-Nitro(trifluorometil)benceno (3%)

Debido a que la sustitución en el (trifluorometil)benceno ocurre sobre todo en posiciones meta al sustituyente, se dice que *un grupo trifluorometilo es un* **director meta**.

La regioselectividad de la sustitución, como la velocidad, es afectada en forma considerable por el sustituyente. En las siguientes secciones se examinará la relación entre la estructura del sustituyente y su efecto en la velocidad y la regioselectividad de la sustitución electrofílica aromática.

12.10 VELOCIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD EN LA NITRACIÓN DEL TOLUENO

¿Por qué hay una diferencia tan marcada entre los sustituyentes metilo y trifluorometilo en su influencia en la sustitución electrofílica aromática? El metilo es activador y director orto y para; el trifluorometilo es desactivador y director meta. El primer punto que se debe recordar es que la regioselectividad de la sustitución se establece una vez que se forma el catión ciclohexadienilo intermediario. Si se puede explicar por qué

[cationes ciclohexadienilo orto (CH_3, NO_2, H, +) y para (CH_3, H, NO_2, +)] y ... se forman más rápido que [catión ciclohexadienilo meta (CH_3, H, NO_2, +)]

en el paso determinante de la velocidad se entenderán las razones de la regioselectividad. Un principio usado antes es pertinente aquí: *un carbocatión más estable se forma más rápido que uno menos estable*. La razón más probable para el efecto director de un grupo CH_3 debe de ser que los carbocationes que conducen a *o*- y *p*-nitrotolueno son más estables que el que conduce *m*-nitrotolueno.

Una forma de evaluar las estabilidades relativas de estos carbocationes es examinar la deslocalización electrónica en ellos usando una descripción de resonancia. Los cationes ciclohexadienilo que conducen a *o*- y *p*-nitrotolueno tienen carácter de carbocatión terciario. Cada uno

tiene una forma de resonancia en donde la carga positiva reside en el carbono que lleva al grupo metilo.

Ataque orto

Esta forma de resonancia es un carbocatión terciario

Ataque para

Esta forma de resonancia es un carbocatión terciario

Las tres formas de resonancia del intermediario que conducen a sustitución meta son todas carbocationes secundarios.

Ataque meta

Debido a su carácter de carbocatión terciario, los intermediarios que conducen a la sustitución en orto y para son más estables y se forman más rápido que el que conduce a la sustitución en meta. También son más estables que el catión ciclohexadienilo secundario intermediario formado durante la nitración del benceno. Un grupo metilo es un sustituyente activador debido a que estabiliza al carbocatión intermediario formado en el paso determinante de la velocidad más de lo que lo hace un hidrógeno. Es un director orto y para debido a que estabiliza al carbocatión formado por el ataque electrofílico en estas posiciones más de lo que estabiliza al intermediario formado por el ataque en la posición meta. En la figura 12.5 se comparan las energías de activación para el ataque en las diversas posiciones del tolueno.

Un grupo metilo es un sustituyente *liberador de electrones* y activa *todos* los carbonos del anillo del tolueno hacia el ataque electrofílico. Las posiciones orto y para son activadas más que las posiciones meta. Las velocidades relativas del ataque en las diversas posiciones en el tolueno comparadas con una posición única en el benceno son las siguientes (para la nitración a 25°C):

relativo a

Estos datos de velocidad relativa por posición se determinan de manera experimental y se conocen como *factores de velocidad parcial*. Representan una forma conveniente de expresar los efectos de los sustituyentes en las reacciones de sustitución electrofílica aromática.

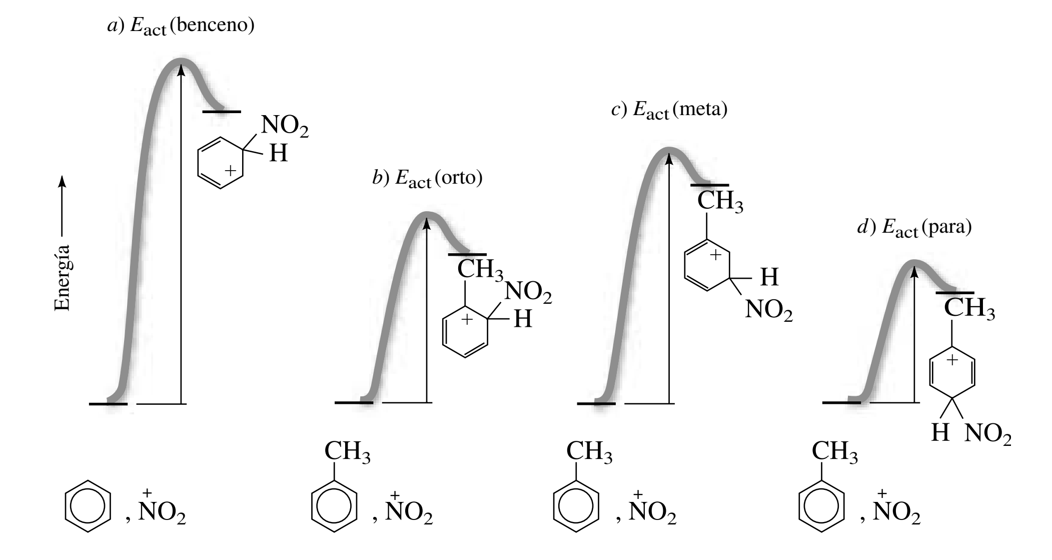


FIGURA 12.5 Diagramas de energía comparativos para el ataque de ion nitronio en *a*) benceno y en las posiciones *b*) orto, *c*) meta y *d*) para del tolueno. E_{act} (benceno) > E_{act} (meta) > E_{act} (orto) > E_{act} (para).

La principal influencia del grupo metilo es *electrónica*. El factor más importante es relativo a la estabilidad del carbocatión. En pequeña medida, el grupo metilo obstaculiza estéricamente a las posiciones orto, haciendo el ataque ligeramente más probable en el carbono para que en un solo carbono orto. Sin embargo, la sustitución en para tiene una desventaja estadística debido a que hay dos posiciones orto equivalentes pero sólo una posición para.

PROBLEMA 12.10

Los factores de velocidad parcial para la nitración del *ter*-butilbenceno son como se muestra abajo.

$C(CH_3)_3$ — orto: 4.5, 4.5; meta: 3, 3; para: 75

a) ¿Qué tan reactivo es el *ter*-butilbenceno hacia la nitración comparado con el benceno?

b) ¿Qué tan reactivo es el *ter*-butilbenceno hacia la nitración comparado con el tolueno?

c) Prediga la distribución entre los diversos productos mononitración del *ter*-butilbenceno.

SOLUCIÓN MUESTRA a) El benceno tiene seis sitios equivalentes en los cuales puede ocurrir la nitración. Sumando las velocidades relativas individuales del ataque en cada posición en el *ter*-butilbenceno comparado con el benceno, se obtiene

$$\frac{\textit{ter}\text{-Butilbenceno}}{\text{Benceno}} = \frac{2(4.5) + 2(3) + 75}{6(1)} = \frac{90}{6} = 15$$

El *ter*-butilbenceno experimenta la nitración 15 veces más rápido que el benceno.

Todos los grupos alquilo, no sólo el metilo, son sustituyentes activadores y directores orto y para. Esto se debe a que cualquier grupo alquilo, sea metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo o cualquier otro, estabiliza un carbocatión al cual está unido en forma directa. Cuando R = alquilo,

[estructuras: catión con R y E en orto] y [catión con R y E en para] son más estables que [catión con R y E en meta]

donde E^+ es cualquier electrófilo. Las tres estructuras son más estables para R = alquilo que para R = H y se forman más rápido.

12.11 VELOCIDAD Y REGIOSELECTIVIDAD EN LA NITRACIÓN DEL (TRIFLUOROMETIL)BENCENO

Se recordará, de la sección 1.15, que los efectos transmitidos por la polarización de enlaces σ se llaman *efectos inductivos.*

Pasando ahora a la sustitución electrofílica aromática en el (trifluorometil)benceno, se consideran las propiedades electrónicas de un grupo trifluorometilo. Debido a su alta electronegatividad, los tres átomos de flúor polarizan la distribución de electrones en sus enlaces σ con el carbono, de modo que el carbono lleva una carga parcial positiva.

$F^{\delta-}$ $F^{\delta-}$ C δ+ $F^{\delta-}$

A diferencia de un grupo metilo, el cual es ligeramente liberador de electrones, un grupo trifluorometilo es un sustituyente que retira electrones con fuerza. En consecuencia, un grupo CF_3 *desestabiliza* un carbocatión al cual está unido.

$H_3C—C^+$ más estable que $H—C^+$ más estable que $F_3C—C^+$

El grupo metilo libera electrones, estabiliza el carbocatión

El grupo trifluorometilo retira electrones, desestabiliza el carbocatión

Cuando se examina el catión ciclohexadienilo intermediario implicado en la nitración del (trifluorometil)benceno se encuentra que aquellos que conducen a la sustitución orto y para son *desestabilizados* considerablemente.

Ataque orto

CF_3, NO_2, H (estructuras de resonancia ↔ ↔)

Carga positiva en el carbono que lleva el grupo CF_3 (muy inestable)

Ataque para

CF_3, NO_2, H (estructuras de resonancia ↔ ↔)

Carga positiva en el carbono que lleva el grupo CF_3 (muy inestable)

Ninguna de las tres formas de resonancia principales del intermediario formado por el ataque en la posición meta tiene una carga positiva en el carbono que lleva al grupo $—CF_3$.

Ataque meta

El ataque en la posición meta conduce a un intermediario más estable que el ataque en la posición orto o en la posición para; por tanto, predomina la sustitución en meta. Sin embargo, incluso el intermediario correspondiente al ataque meta es muy inestable y se forma con dificultad. Aquí, el grupo trifluorometilo sólo está un enlace más alejado de la carga positiva que en los intermediarios orto y para y, por tanto, aún ejerce un efecto inductivo significativo, aunque un poco disminuido.

Todas las posiciones del anillo del (trifluorometil)benceno están desactivadas comparadas con el benceno. La posición meta tan sólo está *menos* desactivada que las posiciones orto y para. Los factores de velocidad parcial para la nitración del (trifluorometil)benceno son

CF_3: 4.5×10^{-6} (orto), 67×10^{-6} (meta), 4.5×10^{-6} (para) comparado con 1 (benceno)

En la figura 12.6 se compara el perfil de energía para la nitración del benceno con aquellos para el ataque en las posiciones orto, meta y para del (trifluorometil)benceno. La presencia del grupo trifluorometilo que retira electrones eleva la energía de activación para el ataque en todas las posiciones del anillo, pero el incremento es menor para el ataque en la posición meta.

PROBLEMA 12.11

Los compuestos cloruro de bencilo ($C_6H_5CH_2Cl$), (diclorometil)benceno ($C_6H_5CHCl_2$) y (triclorometil)benceno ($C_6H_5CCl_3$) experimentan nitración más despacio que el benceno. La proporción del producto *m*-nitro-sustituido es 4% en uno, 34% en otro y 64% en otro. Clasifique los sustituyentes —CH_2Cl, —$CHCl_2$ y —CCl_3 de acuerdo con el efecto de cada uno en la velocidad y la regioselectividad en la sustitución electrofílica aromática.

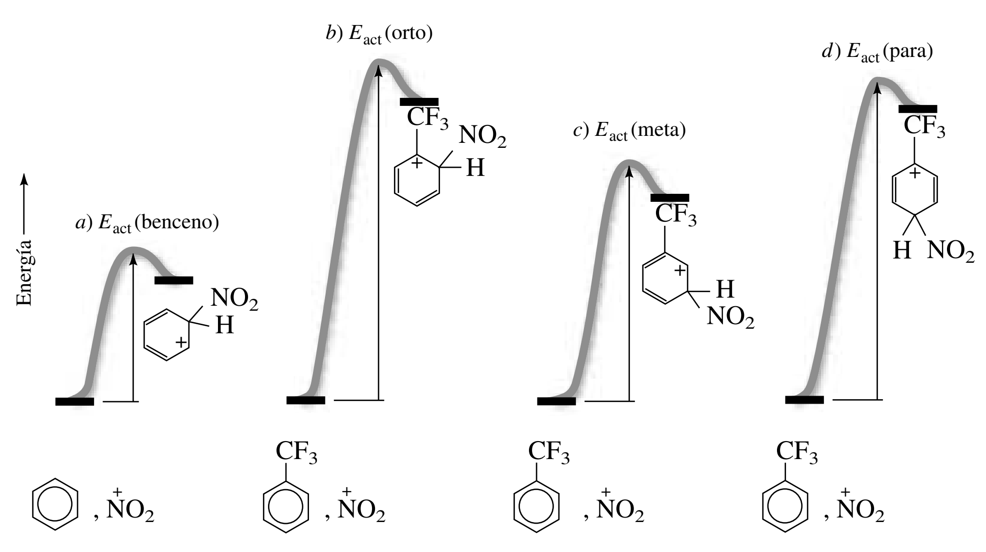


FIGURA 12.6 Diagramas comparativos de energía para el ataque del ion nitronio en *a*) benceno y en las posiciones *b*) orto, *c*) meta y *d*) para del (trifluorometil)benceno. E_{act} (orto) > E_{act} (para) > E_{act} (meta) > E_{act} (benceno).

12.12 EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA: SUSTITUYENTES ACTIVADORES

Hasta ahora el análisis de los efectos de los sustituyentes se ha centrado en dos grupos: metilo y trifluorometilo. Se ha visto que un sustituyente metilo es activador y director orto y para. Un grupo trifluorometilo es fuertemente desactivador y director meta. ¿Qué pasa con otros sustituyentes?

En la tabla 12.2 se resume la orientación y los efectos en la velocidad en las reacciones de sustitución electrofílica aromática para una variedad de sustituyentes encontrados con frecuencia. Está organizada en orden decreciente de acuerdo al poder activador: los sustituyentes más fuertemente *activadores* están al principio, los sustituyentes más fuertemente *desactivadores* están al final. Las características principales de la tabla pueden resumirse como sigue:

1. Todos los sustituyentes activadores son directores orto y para.
2. Los sustituyentes halógeno son ligeramente desactivadores, pero son directores orto y para.
3. Los sustituyentes fuertemente desactivadores son directores meta.

Algunos de los sustituyentes *activadores* más poderosos son aquellos en que un átomo de oxígeno está unido en forma directa al anillo. Estos sustituyentes incluyen al grupo hidroxilo al igual que grupos alcoxi y aciloxi. Todos son directores orto y para.

HÖ— RÖ— RCÖ— (con C=O)

Hidroxilo Alcoxi Aciloxi

Fenol + HNO_3 —(ácido acético)→ *o*-Nitrofenol (44%) + *p*-Nitrofenol (56%)

El *fenol* y el *anisol* están entre los derivados del benceno que se encuentran comúnmente, y que se listan en la tabla 11.1. La sustitución electrofílica aromática en el fenol se expone con más detalle en la sección 24.8.

Los grupos hidroxilo, alcoxi y aciloxi activan el anillo en tal grado que la bromación ocurre con rapidez aun en ausencia de un catalizador.

Anisol —(Br_2, ácido acético)→ *p*-Bromoanisol (90%)

El efecto inductivo de los grupos hidroxilo y alcoxi, debido a la electronegatividad del oxígeno, es retirar electrones y parecería requerir que tales sustituyentes sean desactivadores. El efecto inductivo de retirar electrones, sin embargo, es superado por un efecto liberador de electrones mucho más grande que implica los pares de electrones no compartidos del oxígeno. El ataque en las posiciones orto y para a un sustituyente del tipo —ÖR forma un catión estabilizado por la deslocalización de un par de electrones no compartidos del oxígeno en el sistema π del anillo (un efecto de *resonancia* o *conjugación*).

TABLA 12.2 Clasificación de los sustituyentes para las reacciones de sustitución electrofílica aromática

Efecto en la velocidad	Sustituyente		Efecto en la orientación
Muy fuertemente activador	$-\ddot{N}H_2$	(amino)	Director orto y para
	$-\ddot{N}HR$	(alquilamino)	
	$-\ddot{N}R_2$	(dialquilamino)	
	$-\ddot{O}H$	(hidroxilo)	
Fuertemente activador	$-\ddot{N}HC(=O)R$	(acilamino)	Director orto y para
	$-\ddot{O}R$	(alcoxi)	
	$-\ddot{O}C(=O)R$	(aciloxi)	
Activador	$-R$	(alquilo)	Director orto y para
	$-Ar$	(arilo)	
	$-CH{=}CR_2$	(alquenilo)	
Estándar de comparación	$-H$	(hidrógeno)	
Desactivador	$-X$ (X = F, Cl, Br, I)	(halógeno)	Director orto y para
	$-CH_2X$	(halometilo)	
Fuertemente desactivador	$-C(=O)H$	(formilo)	Director meta
	$-C(=O)R$	(acilo)	
	$-C(=O)OH$	(ácido carboxílico)	
	$-C(=O)OR$	(éster)	
	$-C(=O)Cl$	(cloruro de acilo)	
	$-C{\equiv}N$	(ciano)	
	$-SO_3H$	(ácido sulfónico)	
Muy fuertemente desactivador	$-CF_3$	(trifluorometilo)	Director meta
	$-NO_2$	(nitro)	

Ataque orto

Ataque para

Los carbocationes de este tipo estabilizados por el oxígeno son mucho más estables que los carbocationes terciarios. Son representados mejor por estructuras en las que la carga positiva está en el oxígeno debido a que todos los átomos tienen, entonces, octetos de electrones. Su estabilidad les permite formarse con rapidez, lo que resulta en velocidades de sustitución electrofílica aromática que son mucho más rápidas que la del benceno.

Ataque meta

El par solitario del oxígeno no puede implicarse en forma directa en la estabilización del carbocatión cuando el ataque es meta al sustituyente.

La mayor estabilidad de los intermediarios que surgen del ataque en las posiciones orto y para, comparada con las formadas por el ataque en la posición meta al sustituyente oxígeno, explica la propiedad directora orto y para de los grupos —ÖH, —ÖR y —ÖC(O)R.

Los sustituyentes que contienen nitrógeno relacionados con el grupo amino son aún más fuertemente activadores que los correspondientes sustituyentes que contienen oxígeno.

El átomo de nitrógeno en cada uno de estos grupos tiene un par de electrones que, como los pares no compartidos de un sustituyente oxígeno, estabiliza al carbocatión al cual está unido. El nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, así que es un mejor donador de pares de electrones y estabiliza el catión ciclohexadienilo intermediario en la sustitución electrofílica aromática a un grado aún mayor.

La *anilina* y sus derivados son tan reactivos en la sustitución electrofílica aromática que, por lo general, se necesitan estrategias especiales para llevar a cabo estas reacciones de manera efectiva. Este tema se comenta en la sección 22.14.

PROBLEMA 12.12

Escriba las fórmulas estructurales para los cationes ciclohexadienilo formados a partir de anilina ($C_6H_5NH_2$) durante

a) Bromación orto (cuatro estructuras de resonancia)

b) Bromación meta (tres estructuras de resonancia)

c) Bromación para (cuatro estructuras de resonancia)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Para el catión ciclohexadienilo existen las tres estructuras de resonancia acostumbradas, más una estructura de resonancia (la más estable) derivada por la deslocalización del par solitario del nitrógeno en el anillo.

Estructura de resonancia más estable

Los grupos alquilo son, como se vio cuando se comentó la nitración del tolueno en la sección 12.10, sustituyentes activadores y directores orto y para. Los sustituyentes arilo y alquenilo se asemejan a los grupos alquilo en este punto; también son activadores y directores orto y para.

PROBLEMA 12.13

El tratamiento de bifenilo (vea la sección 11.7 para recordar su estructura) con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico forma dos productos principales que tienen, ambos, la fórmula molecular $C_{12}H_9NO_2$. ¿Cuáles son estos dos productos?

Los sustituyentes de la tabla 12.2 que se comentarán son los que están cerca de la parte inferior de la tabla, aquellos que son directores meta y fuertemente desactivadores.

12.13 EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA: SUSTITUYENTES FUERTEMENTE DESACTIVADORES

Como se indica en la tabla 12.2, una variedad de tipos de sustituyentes son *directores meta y fuertemente desactivadores*. Ya se ha comentado uno de éstos: el grupo trifluorometilo. Varios de los otros tienen un grupo carbonilo unido en forma directa al anillo aromático.

—CH(=O)	—CR(=O)	—COH(=O)	—CCl(=O)	—COR(=O)
Aldehído	Cetona	Ácido carboxílico	Cloruro de acilo	Éster

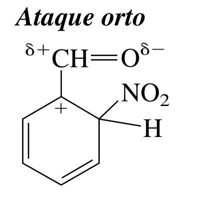
El comportamiento de los aldehídos aromáticos es típico. La nitración del benzaldehído tiene lugar varias miles de veces más lento que la del benceno y produce *m*-nitrobenzaldehído como el producto principal.

Benzaldehído $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ *m*-Nitrobenzaldehído (75 a 84%)

Para entender el efecto de un grupo carbonilo unido en forma directa al anillo, considere su polarización. Los electrones del enlace doble carbono-oxígeno son atraídos hacia el oxígeno y alejados del carbono, dejándolo unido al anillo con una carga parcial positiva. Usando benzaldehído como ejemplo,

$$C_6H_5CH{=}\ddot{O}: \longleftrightarrow C_6H_5\overset{+}{C}H{-}\ddot{O}:^{-} \quad \text{o} \quad C_6H_5\overset{\delta+}{C}H{=}O^{\delta-}$$

Debido a que el átomo de carbono unido al anillo está polarizado positivamente, un grupo carbonilo se comporta en forma muy parecida a un grupo trifluorometilo y *desestabiliza* todos los cationes ciclohexadienilo intermediarios en las reacciones de sustitución electrofílica aromática. El ataque en cualquier posición del anillo en el benzaldehído es más lento que el ataque en el benceno. Los intermediarios para la sustitución orto y para son inestables, en particular, debido a que cada uno tiene una estructura de resonancia en la cual hay una carga positiva en el carbono que lleva al sustituyente que retira electrones. El intermediario para la sustitución meta evita esta yuxtaposición desfavorable de cargas positivas, no es tan inestable y da origen a la mayor parte del producto. Para la nitración del benzaldehído:

Ataque orto	***Ataque meta***	***Ataque para***
	$^{\delta+}CH{=}O^{\delta-}$, H, NO_2	$^{\delta+}CH{=}O^{\delta-}$, H, NO_2
Inestable debido a los átomos adyacentes polarizados positivamente	Átomos polarizados positivamente no adyacentes; intermediario más estable	Inestable debido a los átomos adyacentes polarizados positivamente

PROBLEMA 12.14

Cada una de las siguientes reacciones ha sido reportada en la literatura química, y el producto orgánico principal ha sido aislado con un buen rendimiento. Escriba una fórmula estructural para el producto de cada reacción.

a) Tratamiento de cloruro de benzoílo ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$) con cloro y cloruro de hierro(III)

b) Tratamiento de benzoato de metilo ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$) con ácido nítrico y ácido sulfúrico

c) Nitración de 1-fenil-1-propanona ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El cloruro de benzoílo tiene un grupo carbonilo unido en forma directa al anillo. Un sustituyente A $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ es director meta. La combinación de cloro y cloruro de hierro(III) introduce un cloro en el anillo. El producto es cloruro de *m*-clorobenzoílo.

$$C_6H_5COCl \xrightarrow[FeCl_3]{Cl_2} m\text{-}ClC_6H_4COCl$$

Cloruro de benzoílo — Cloruro de *m*-clorobenzoílo (aislado con un rendimiento de 62%)

Un grupo ciano es similar a un carbonilo por razones análogas que implican resonancia del tipo mostrado para el benzonitrilo.

$$C_6H_5-C\equiv N: \longleftrightarrow C_6H_5-\overset{+}{C}=\overset{-}{\ddot{N}}: \quad \text{o} \quad C_6H_5-\overset{\delta+}{C}\equiv\overset{\delta-}{N}$$

Los grupos ciano retiran electrones, son desactivadores y directores meta.

El grupo ácido sulfónico retira electrones debido a que el azufre tiene una carga positiva formal en varias de las formas de resonancia del —SO_3H.

$$Ar-S(=O)_2OH \longleftrightarrow Ar-\overset{+}{S}(=O)(O^-)OH \longleftrightarrow Ar-\overset{+}{S}(=O)(O^-)OH \longleftrightarrow Ar-\overset{2+}{S}(O^-)_2OH$$

Cuando el benceno experimenta disulfonación, se forma ácido *m*-bencenodisulfónico. El primer grupo ácido sulfónico que se introduce dirige al segundo a la posición meta hacia sí mismo.

$$C_6H_6 \xrightarrow[H_2SO_4]{SO_3} C_6H_5SO_3H \xrightarrow[H_2SO_4]{SO_3} m\text{-}C_6H_4(SO_3H)_2$$

Benceno — Ácido bencenosulfónico — Ácido *m*-bencenodisulfónico (90%)

El átomo de nitrógeno de un grupo nitro lleva una carga positiva completa en sus dos estructuras de Lewis más estables.

$$Ar-\overset{+}{N}(=O)-O^- \longleftrightarrow Ar-\overset{+}{N}(-O^-)=O$$

Esto hace al grupo nitro un sustituyente desactivador que retira electrones y un director meta eficaz.

$$C_6H_5NO_2 \xrightarrow[Fe]{Br_2} m\text{-}BrC_6H_4NO_2$$

Nitrobenceno — *m*-Bromonitrobenceno (60 a 75%)

PROBLEMA 12.15

¿Esperaría que el sustituyente $-\overset{+}{N}(CH_3)_3$ se pareciera más al $-\ddot{N}(CH_3)_2$ o al $-NO_2$ en su efecto sobre la velocidad y la regioselectividad en la sustitución electrofílica aromática? ¿Por qué?

12.14 EFECTOS DE LOS SUSTITUYENTES EN LA SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA: HALÓGENOS

Revisando la tabla 12.2 se observará que *los sustituyentes halógeno dirigen un electrófilo entrante a las posiciones orto y para*, *pero desactivan el anillo hacia la sustitución*. La nitración del clorobenceno es un ejemplo típico; su velocidad es, aproximadamente, 30 veces menor que la correspondiente a la nitración del benceno, y los productos principales son *o*-cloronitrobenceno y *p*-cloronitrobenceno.

Cl; $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$; Cl, NO_2; + Cl, NO_2; + Cl, NO_2

Clorobenceno; *o*-Cloronitrobenceno (30%); *m*-Cloronitrobenceno (1%); *p*-Cloronitrobenceno (69%)

PROBLEMA 12.16

La reacción del clorobenceno con cloruro de *p*-clorobencilo y cloruro de aluminio formó una mezcla de dos productos con buen rendimiento (76%). ¿Cuáles fueron estos dos productos?

Los estudios de la velocidad y los productos de la sustitución electrofílica aromática en halobencenos revelan un patrón de reactividad bastante consistente. Los factores de velocidad parcial para la cloración muestran que, con una excepción, todas las posiciones del anillo de fluoro-, cloro- y bromobenceno están desactivadas. La excepción es la posición para del fluorobenceno, la cual es ligeramente más reactiva que una posición única del benceno.

F: 0.223, 0.223; 0.0056, 0.0056; 3.93
Cl: 0.0972, 0.0972; 0.0023, 0.0023; 0.406
Br: 0.0838, 0.0838; 0.0032, 0.0032; 0.310

El intervalo de reactividad no es grande. El benceno experimenta cloración sólo alrededor de 1.4 veces más rápido que el más reactivo del grupo (fluorobenceno) y 14 veces más rápido que el menos reactivo (bromobenceno). En cada halobenceno la posición para es la más reactiva, seguida de la orto.

Debido a que se ha llegado a asociar a los sustituyentes activadores con efectos directores orto y para y a los sustituyentes desactivadores con meta, las propiedades de los sustituyentes halógeno parecen ser inusuales en la inspección inicial. La aparente inconsistencia entre la regioselectividad y la velocidad puede entenderse al analizar los efectos inductivos y de resonancia de un sustituyente halógeno.

A través de su efecto inductivo, un halógeno (X) retira electrones del anillo por polarización de la estructura σ. El efecto es mayor para el flúor, y menor para el yodo.

El efecto inductivo del halógeno atrae electrones del anillo — X

Esta polarización, a su vez, causa que los carbonos del anillo atraigan a los electrones π con más fuerza, disminuye su "disponibilidad" para un electrófilo atacante, eleva la energía de activación para la sustitución electrofílica aromática y disminuye la velocidad de reacción. En la figura 12.7 se ilustra este efecto al comparar los mapas del potencial electrostático del fluorobenceno y del benceno.

FIGURA 12.7 Mapas del potencial electrostático del benceno y del fluorobenceno. La alta electronegatividad del flúor causa que los electrones π del fluorobenceno se unan con más fuerza que los del benceno. Esta diferencia se refleja en el color rojo asociado con los electrones π del benceno. La escala de colores es la misma para ambos modelos. (Vea sección a color, p. C-9.)



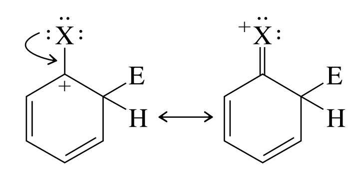
Benceno



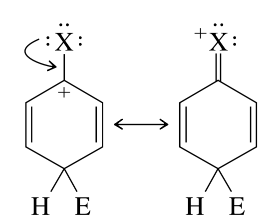
Fluorobenceno

Sin embargo, al igual que los grupos $-\ddot{\text{O}}\text{H}$ y $-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, los sustituyentes halógeno poseen pares de electrones no compartidos que pueden ser donados a un carbono con carga positiva. Esta donación de electrones al sistema π estabiliza los intermediarios derivados del ataque orto y para.

Ataque orto



Ataque para



No es posible una estabilización comparable del intermediario para la sustitución meta. Por tanto, la resonancia que implica sus pares solitarios causa que los halógenos sean sustituyentes directores orto y para.

El efecto de resonancia es mayor para el flúor y mucho más pequeño para los otros halógenos. Para que la estabilización por resonancia sea efectiva, el orbital *p* del par solitario del sustituyente debe traslaparse con el sistema π del anillo. El orbital 2*p* del flúor es adecuado para dicho traslape, pero el orbital 3*p* del cloro no lo es, debido a su carácter más difuso y a la distancia mayor del enlace C—Cl. La situación es aún peor para el Br y el I.

Al estabilizar el catión ciclohexadienilo intermediario, la donación del par solitario del flúor contrarresta el efecto inductivo en la medida en que la velocidad de la sustitución electrofílica aromática en el fluorobenceno es, en la mayoría de los casos, sólo ligeramente menor que la del benceno. Con los otros halógenos, la donación del par solitario es suficiente para hacerlos directores orto y para, pero es menor que la del flúor.

Para una exposición detallada, vea el artículo "The Anomalous Reactivity of Fluorobenzene in Electrophilic Aromatic Substitutions and Related Phenomena", en la edición de junio de 2003 del *Journal of Chemical Education*, pp. 679-690.

12.15 EFECTOS DE VARIOS SUSTITUYENTES

Cuando un anillo de benceno lleva dos o más sustituyentes, por lo general puede predecirse tanto su reactividad como el sitio de sustitución adicional a partir de los efectos acumulativos de sus sustituyentes.

En los casos más simples, todos los sitios disponibles son equivalentes, y la sustitución en cualquiera de ellos forma el mismo producto.

Los problemas 12.2, 12.3 y 12.7 ofrecen ejemplos adicionales de reacciones en las que sólo es posible un producto único de la sustitución electrofílica aromática.

$$\text{1,4-Dimetilbenceno } (p\text{-xileno}) + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{AlCl_3} \text{2,5-Dimetilacetofenona } (99\%)$$

CH3 / CH3 (1,4-Dimetilbenceno (*p*-xileno)) → CH3, CCH3 (=O), CH3 (2,5-Dimetilacetofenona (99%))

Con frecuencia, los efectos directores de los sustituyentes se refuerzan entre sí. La bromación del *p*-nitrotolueno, por ejemplo, tiene lugar en la posición que es orto al grupo metilo, director orto, y para y meta al grupo nitro, director meta.

$$\xrightarrow[\text{Fe}]{\text{Br}_2}$$

p-Nitrotolueno — 2-Bromo-4-nitrotolueno (86 a 90%)

En casi todos los casos, incluyendo la mayoría de aquellos en que los efectos directores de los sustituyentes individuales se oponen entre sí, *es el sustituyente más activador el que controla la regioselectividad de la sustitución electrofílica aromática*. Por tanto, la bromación ocurre orto al grupo *N*-metilamino en la 4-cloro-*N*-metilanilina debido a que este grupo es un sustituyente muy fuertemente activador mientras que el cloro es débilmente desactivador.

$$\xrightarrow[\text{ácido acético}]{\text{Br}_2}$$

4-Cloro-*N*-metilanilina — 2-Bromo-4-cloro-*N*-metilanilina (87%)

Cuando dos posiciones son activadas de manera comparable por grupos alquilo, la sustitución, por lo general, ocurre en el sitio menos impedido. La nitración del *p*-*ter*-butiltolueno tiene lugar en posiciones orto al grupo metilo en preferencia a aquellos orto al grupo *ter*-butilo más grande. Éste es un ejemplo de un *efecto estérico*.

$$\xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{HNO}_3}$$

p-*ter*-Butiltolueno — 4-*ter*-Butil-2-nitrotolueno (88%)

La nitración del *m*-xileno se dirige orto a un grupo metilo y para en el otro.

$$\xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{HNO}_3}$$

m-Xileno — 2,4-Dimetil-1-nitrobenceno (98%)

La posición orto entre los dos grupos metilo es menos reactiva debido a que está más impedida estéricamente.

PROBLEMA 12.17

Escriba la estructura del producto orgánico principal obtenido por la nitración de cada uno de los siguientes compuestos.

a) Ácido *p*-metilbenzoico
b) *m*-Diclorobenceno
c) *m*-Dinitrobenceno
d) *p*-Metoxiacetofenona
e) *p*-Metilanisol
f) 2,6-Dibromoanisol

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) De los dos sustituyentes en el ácido *p*-metilbenzoico, el grupo metilo es más activador y, por tanto, controla la regioselectividad de la sustitución electrofílica aromática. La posición para al grupo metilo, director orto y para, ya tiene un sustituyente (el grupo carboxilo), por lo que la sustitución ocurre orto al grupo metilo. Esta posición es meta al grupo carboxilo, *m*-director, y las propiedades orientadoras de los dos sustituyentes se refuerzan entre sí. El producto es ácido 4-metil-3-nitrobenzoico.

CH_3 / CO_2H $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ CH_3 / NO_2 / CO_2H

Ácido *p*-metilbenzoico — Ácido 4-metil-3-nitrobenzoico

El problema 12.39 ilustra cómo pueden aplicarse los datos del factor de velocidad parcial a estos casos.

Una excepción a la regla de que la regioselectividad es controlada por el sustituyente más activador ocurre cuando los efectos directores de los grupos alquilo y los sustituyentes halógeno se oponen entre sí. Los grupos alquilo y los sustituyentes halógeno son débilmente activadores y débilmente desactivadores, respectivamente, y la diferencia entre ellos es demasiado pequeña para permitir una generalización simple.

12.16 SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE COMPUESTOS AROMÁTICOS DISUSTITUIDOS

Debido a que la posición del ataque electrofílico en un anillo aromático está controlada por los efectos directores del sustituyente ya presente, la preparación de compuestos aromáticos disustituidos requiere que se medite con cuidado en el orden de introducción de los dos grupos.

Compare las obtenciones independientes de *m*-bromoacetofenona y *p*-bromoacetofenona a partir del benceno. Ambas síntesis requieren un paso de acilación de Friedel-Crafts y un paso de bromación, pero el producto principal está determinado por el *orden* en que se llevan a cabo los dos pasos. Cuando el grupo acetilo, director meta, se introduce primero, el producto final es *m*-bromoacetofenona.

El cloruro de aluminio es un ácido de Lewis más fuerte que el bromuro de hierro(III) y se usa como catalizador en la bromación electrofílica cuando, como en el ejemplo mostrado, el anillo aromático lleva un sustituyente fuertemente desactivador.

Benceno $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCCH_3 \text{ (O, O)}}$ Acetofenona (CCH_3, O) $\xrightarrow[AlCl_3]{Br_2}$ *m*-Bromoacetofenona (CCH_3, O; Br)

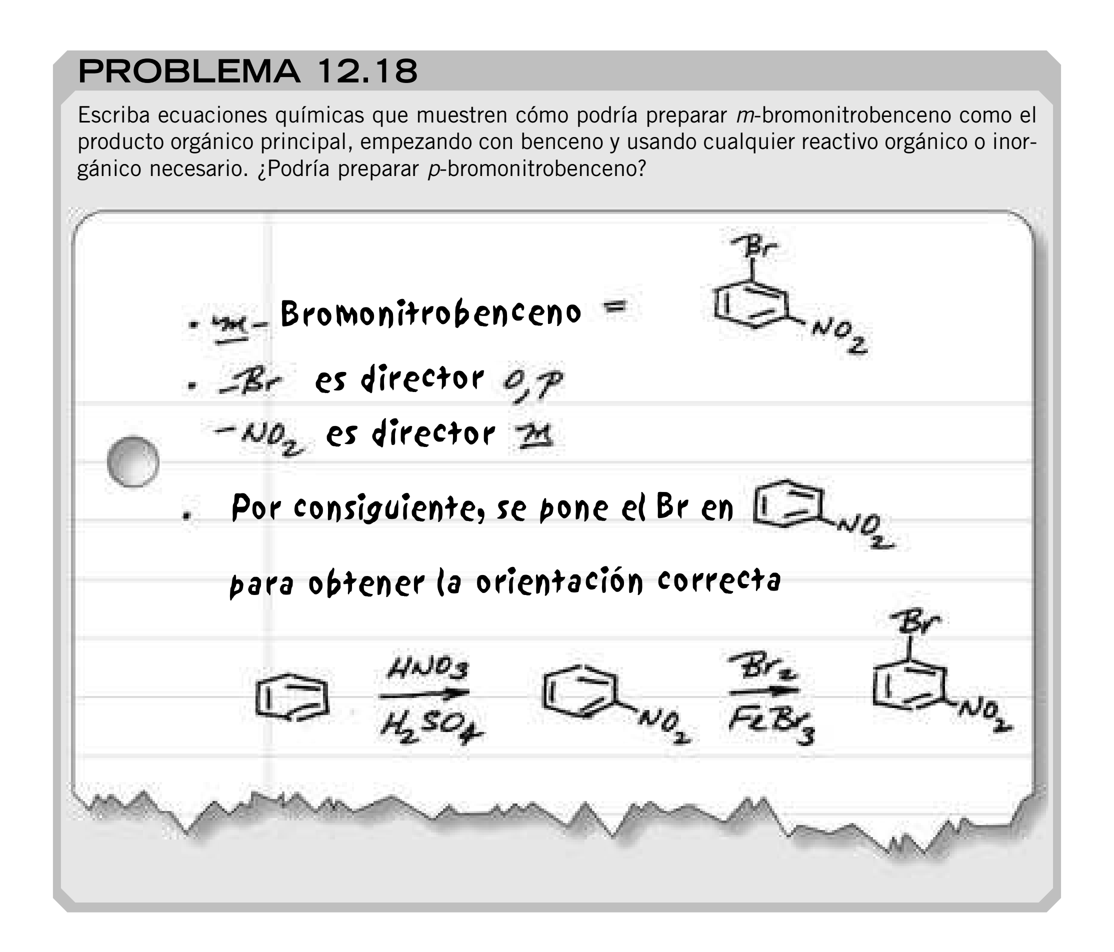
Benceno — Acetofenona (76 a 83%) — *m*-Bromoacetofenona (59%)

Cuando el bromo, director orto y para, es introducido primero, el producto principal es *p*-bromoacetofenona (junto con algo de su isómero orto, del cual es separado por destilación).

Benceno $\xrightarrow[Fe]{Br_2}$ Bromobenceno (65 a 75%) $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCCH_3 \text{ (O O)}}$ *p*-Bromoacetofenona (69 a 79%)

PROBLEMA 12.18

Escriba ecuaciones químicas que muestren cómo podría preparar *m*-bromonitrobenceno como el producto orgánico principal, empezando con benceno y usando cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario. ¿Podría preparar *p*-bromonitrobenceno?



Un ejemplo menos obvio de una situación en la que el éxito de una síntesis depende del orden de introducción de los sustituyentes es ilustrado por la preparación de *m*-nitroacetofenona. Aquí, aun cuando ambos sustituyentes son directores meta, la única síntesis práctica es aquella en que la acilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo primero.

Benceno $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCCH_3 \text{ (O O)}}$ Acetofenona (76 a 83%) $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ *m*-Nitroacetofenona (55%)

Cuando se intentan los pasos en el orden inverso, se observa que falla la acilación de Friedel-Crafts del nitrobenceno.

$$\text{Benceno} \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} \text{Nitrobenceno (95\%)} \xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCCH_3 \text{ (O O)}} \text{no hay reacción}$$

Ni la acilación de Friedel-Crafts ni reacciones de alquilación pueden llevarse a cabo en el nitrobenceno. La presencia de un sustituyente fuertemente desactivador como un grupo nitro en un anillo aromático disminuye tanto su reactividad que no tienen lugar reacciones de Friedel-Crafts. El nitrobenceno es tan poco reactivo que a veces se usa como disolvente en reacciones de Friedel-Crafts. El límite práctico para las reacciones de alquilación y acilación de Friedel-Crafts es efectivamente un monohalobenceno. *Un anillo aromático más desactivado que un monohalobenceno no puede ser alquilado o acilado bajo condiciones de Friedel-Crafts*.

A veces, la orientación de dos sustituyentes en un compuesto aromático impide su síntesis directa. El *m*-cloroetilbenceno, por ejemplo, tiene dos grupos directores orto y para en una relación meta y, por tanto, no puede prepararse a partir del clorobenceno ni del etilbenceno. En casos como este se acopla la sustitución electrofílica aromática con la manipulación de grupos funcionales para producir el compuesto deseado.

$$\text{Benceno} \xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCCH_3 \text{ (O O)}} \text{Acetofenona } (C_6H_5CCH_3, \text{ C=O}) \xrightarrow[AlCl_3]{Cl_2} m\text{-Cloroacetofenona} \xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)} m\text{-Cloroetilbenceno } (CH_2CH_3, Cl)$$

La clave aquí es reconocer que puede introducirse un sustituyente etilo por acilación de Friedel-Crafts, seguida por un paso de reducción de Clemmensen o de Wolff-Kishner más adelante en la síntesis. Si el cloro se introduce antes de la reducción, será dirigido meta al grupo acilo, dando el patrón de sustitución correcto.

Un problema relacionado se refiere a la síntesis del ácido *p*-nitrobenzoico. Aquí, dos sustituyentes directores meta son para entre sí. Este compuesto se ha preparado a partir de tolueno, de acuerdo con el procedimiento que se muestra enseguida:

$$C_6H_5CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} p\text{-}CH_3C_6H_4NO_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{Na_2Cr_2O_7} p\text{-}HO_2CC_6H_4NO_2$$

p-Nitrotolueno (separado del isómero orto)   Ácido *p*-nitrobenzoico (82 a 86%)

Debido a que puede oxidarse a un grupo carboxilo (sección 11.13), puede usarse un grupo metilo para introducir el sustituyente nitro en la posición apropiada.

PROBLEMA 12.19

Sugiera una síntesis eficiente del ácido *m*-nitrobenzoico a partir de tolueno.

12.17 SUSTITUCIÓN EN EL NAFTALENO

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos experimentan sustitución electrofílica aromática cuando son tratados con los mismos reactivos que reaccionan con el benceno. En general, los hidrocarburos policíclicos aromáticos son más reactivos que el benceno. Sin embargo, la mayoría carecen de la simetría del benceno, y pueden formarse mezclas de productos incluso en la monosustitución. De entre los hidrocarburos policíclicos aromáticos, sólo se comentará el naftaleno, y se hará de forma breve.

Están disponibles dos sitios para la sustitución en el naftaleno: C-1 y C-2. El sitio más reactivo para el ataque electrofílico por lo normal es C-1.

1
2
O
CH_3CCl
$AlCl_3$
O
CCH_3

Naftaleno

1-Acetilnaftaleno
(90%)

C-1 es más reactivo porque el intermediario formado ahí por el ataque electrofílico es un carbocatión relativamente estable. Un patrón de enlaces tipo benceno es retenido en un anillo, y la carga positiva se deslocaliza por resonancia alílica.

Ataque en C-1

E H + ⟷ E H +

Ataque en C-2

+ E H ⟷ E H + ⟷ E H +

Al implicar la resonancia alílica en la estabilización del ion arenio formado durante el ataque en C-2, se sacrifica el carácter bencénico del otro anillo.

PROBLEMA 12.20

La sulfonación del naftaleno es reversible a temperatura elevada. Un isómero diferente del ácido naftalenosulfónico es el producto principal a 160°C que el producido a 0°C. ¿Cuál isómero es el producto del control cinético? ¿Cuál se forma bajo condiciones de control termodinámico? ¿Puede argumentar por qué un isómero es más estable que el otro?

12.18 SUSTITUCIÓN EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AROMÁTICOS

La gran variedad de tipos estructurales ocasiona que el comportamiento de los compuestos heterocíclicos aromáticos varíe de extremadamente reactivos a casi inertes hacia la sustitución electrofílica aromática.

La piridina se encuentra cerca de un extremo, al ser mucho menos reactiva que el benceno hacia la sustitución por reactivos electrofílicos. En esto se asemeja a los compuestos aromá-

ticos fuertemente desactivados como el nitrobenceno. No se puede acilar o alquilar bajo condiciones de Friedel-Crafts, pero puede ser sulfonada a temperatura elevada. La sustitución electrofílica en la piridina, cuando ocurre, tiene lugar en C-3.

$$\text{Piridina} \xrightarrow[\text{HgSO}_4,\ 230°\text{C}]{\text{SO}_3,\ \text{H}_2\text{SO}_4} \text{Ácido piridino-3-sulfónico (71\%)}$$

Piridina — Ácido piridino-3-sulfónico (71%)

Una razón para la baja reactividad de la piridina es que su átomo de nitrógeno, debido a que es más electronegativo que un CH del benceno, ocasiona que los electrones π se mantengan con más firmeza y se eleve la energía de activación para el ataque por un electrófilo. Otra razón es que el nitrógeno de la piridina es protonado en ácido sulfúrico y el ion piridinio resultante está aún más desactivado que la piridina en sí.

Benceno más reactivo que Piridina más reactivo que Ion piridinio

Los catalizadores ácidos de Lewis, como el cloruro de aluminio y los halogenuros de hierro(III), también se unen con el nitrógeno y se desactiva fuertemente el anillo hacia las reacciones de Friedel-Crafts y la halogenación.

El pirrol, el furano y el tiofeno, por otra parte, tienen anillos aromáticos ricos en electrones y son en extremo reactivos hacia la sustitución electrofílica aromática; más como el fenol y la anilina que como el benceno. Como el benceno, tienen seis electrones π, pero éstos están deslocalizados sobre *cinco* átomos, no seis, y no se mantienen con tanta fuerza como los del benceno. Aun cuando el átomo del anillo sea tan electronegativo como el oxígeno, la sustitución tiene lugar con rapidez.

$$\text{Furano} + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{BF_3} \text{2-Acetilfurano} + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Furano — Anhídrido acético — 2-Acetilfurano (75 a 92%) — Ácido acético

La regioselectividad de la sustitución en el furano se explica usando una descripción de resonancia. Cuando el electrófilo ataca en C-2, la carga positiva es compartida por tres átomos: C-3, C-5 y O.

Ataque en C-2

Carbocatión *más estable*; carga positiva compartida por C-3, C-5 y O.

Cuando el electrófilo ataca en C-3, la carga positiva es compartida sólo por dos átomos, C-2 y O, y el carbocatión intermediario es menos estable y se forma más despacio.

Ataque en C-3

Carbocatión *menos estable*; carga positiva compartida por C-2 y O.

La regioselectividad de la sustitución en el pirrol y el tiofeno es como la del furano por razones similares.

PROBLEMA 12.21

Cuando el benceno es preparado a partir de alquitrán de hulla, está contaminado con tiofeno, del cual no puede separarse por destilación debido a puntos de ebullición muy similares. Agitar una mezcla de benceno y tiofeno con ácido sulfúrico causa la sulfonación del anillo del tiofeno, pero deja al benceno sin tocar. El producto de la sulfonación del tiofeno se disuelve en la capa de ácido sulfúrico, de la cual se separa la capa de benceno; entonces, la capa de benceno se lava con agua y se destila. Dé la estructura del producto de la sulfonación del tiofeno.

12.19 RESUMEN

Sección 12.1 Por la reacción con reactivos electrofílicos, los compuestos que contienen un anillo bencénico experimentan **sustitución electrofílica aromática**. La tabla 12.1 en la sección 12.1 y la tabla 12.3 en este resumen, dan ejemplos de ello.

Sección 12.2 El mecanismo de la sustitución electrofílica aromática implica dos etapas: ataque del electrófilo a los electrones π del anillo (lento, determinante de velocidad), seguido por la pérdida de un protón para restaurar la aromaticidad del anillo.

Benceno + $\overset{\delta+}{E}$—$\overset{\delta-}{Y}$ (Reactivo electrofílico) $\xrightarrow{\text{lento}}$ Catión ciclohexadienilo intermediario + Y^- $\xrightarrow{\text{rápido}}$ Producto de la sustitución electrofílica aromática + H—Y

Secciones 12.3 a 12.5 Vea la tabla 12.3

Secciones 12.6 a 12.7 Vea las tablas 12.3 y 12.4

Sección 12.8 La acilación de Friedel-Crafts, seguida por reducción de Clemmensen o de Wolff-Kishner, es una secuencia estándar que se usa para introducir un grupo alquilo primario en un anillo aromático.

1,2,4-Trietilbenceno $\xrightarrow[\text{AlCl}_3]{\text{CH}_3\text{CCl (O)}}$ 2,4,5-Trietilacetofenona (80%) $\xrightarrow[\text{trietilenglicol, calor}]{\text{H}_2\text{NNH}_2\text{, NaOH}}$ 1,2,4,5-Tetraetilbenceno (73%)

Sección 12.9 Los sustituyentes en un anillo aromático pueden influir tanto en la *velocidad* como en la *regioselectividad* de la sustitución electrofílica aromática. Los sustituyentes son clasificados como *activadores* o *desactivadores* de acuerdo a si causan que el anillo reaccione más o menos rápido que el benceno. Con respecto a la re-

TABLA 12.3 Reacciones de sustitución electrofílica aromática representativas

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Nitración (sección 12.3) El electrófilo activo en la nitración del benceno y sus derivados es el catión nitronio $(:\ddot{O}=\overset{+}{N}=\ddot{O}:)$. Es generado por la reacción de ácido nítrico y ácido sulfúrico. Los arenos muy reactivos, aquellos que llevan sustituyentes fuertemente activadores, experimentan nitración en ácido nítrico solo.	$ArH + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} ArNO_2 + H_2O$ Areno, Ácido nítrico, Nitroareno, Agua Fluorobenceno $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ *p*-Fluoronitrobenceno (80%)
Sulfonación (sección 12.4) Los ácidos sulfónicos se forman cuando compuestos aromáticos son tratados con fuentes de trióxido de azufre. Estas fuentes pueden ser ácido sulfúrico concentrado (para arenos muy reactivos) o soluciones de trióxido de azufre en ácido sulfúrico (para el benceno y arenos menos reactivos que el benceno).	$ArH + SO_3 \longrightarrow ArSO_3H$ Areno, Trióxido de azufre, Ácido arenosulfónico 1,2,4,5-Tetrametilbenceno $\xrightarrow[H_2SO_4]{SO_3}$ Ácido 2,3,5,6-tetrametilbencenosulfónico (94%)
Halogenación (sección 12.5) La cloración y la bromación de arenos se llevan a cabo por tratamiento con el halógeno apropiado en presencia de un ácido de Lewis como catalizador. Los arenos muy reactivos experimentan halogenación en ausencia de un catalizador.	$ArH + X_2 \xrightarrow{FeX_3} ArX + HX$ Areno, Halógeno, Halogenuro de arilo, Halogenuro de hidrógeno Fenol $\xrightarrow[CS_2]{Br_2}$ *p*-Bromofenol (80 a 84%)
Alquilación de Friedel-Crafts (sección 12.6) Los carbocationes, por lo común generados a partir de un halogenuro de alquilo y cloruro de aluminio, atacan al anillo aromático para producir alquilbencenos. El areno debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno. Pueden ocurrir rearreglos de carbocationes, en especial, con halogenuros de alquilo primarios.	$ArH + RX \xrightarrow{AlCl_3} ArR + HX$ Areno, Halogenuro de alquilo, Alquilareno, Halogenuro de hidrógeno Benceno + Bromuro de ciclopentilo $\xrightarrow{AlCl_3}$ Ciclopentilbenceno (54%)
Acilación de Friedel-Crafts (sección 12.7) Los cationes acilo (iones acilio) generados al tratar un cloruro de acilo o un anhídrido de ácido con cloruro de aluminio atacan a los anillos aromáticos para producir cetonas. El areno debe ser al menos tan reactivo como un halobenceno. Los cationes acilo son relativamente estables, y no se rearreglan.	$ArH + RC(=O)Cl \xrightarrow{AlCl_3} ArC(=O)R + HCl$ Areno, Cloruro de acilo, Cetona, Cloruro de hidrógeno $ArH + RC(=O)OC(=O)R \xrightarrow{AlCl_3} ArC(=O)R + RC(=O)OH$ Areno, Anhídrido de ácido, Cetona, Ácido carboxílico Anisol ($CH_3O-C_6H_5$) $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3C(=O)OC(=O)CH_3}$ *p*-Metoxiacetofenona ($CH_3O-C_6H_4-C(=O)CH_3$) (90 a 94%)

TABLA 12.4 Limitaciones en las reacciones de Friedel-Crafts

1. El halogenuro orgánico que reacciona con el areno debe ser un halogenuro de alquilo (sección 12.6) o un halogenuro de acilo (sección 12.7).	*Éstos reaccionarán con benceno bajo condiciones de Friedel-Crafts:* Halogenuro de alquilo (H, Cl); Halogenuro bencílico (CH_2Cl); Halogenuro de acilo (O, CCl)
Los halogenuros vinílicos y los halogenuros de arilo no forman carbocationes bajo condiciones de la reacción de Friedel-Crafts y, por tanto, no pueden usarse en lugar de un halogenuro de alquilo o de un halogenuro de acilo.	*Éstos no reaccionarán con benceno bajo condiciones de Friedel-Crafts:* Halogenuro vinílico (Cl); Halogenuro de arilo (Cl)
2. Puede ocurrir rearreglo de grupos alquilo (sección 12.6).	El rearreglo es frecuente, en especial con halogenuros de alquilo primarios del tipo RCH_2CH_2X y R_2CHCH_2X. El cloruro de aluminio induce la ionización con rearreglo para formar un carbocatión más estable. Los halogenuros bencílicos y los halogenuros de acilo
3. Los anillos aromáticos fuertemente desactivadores no experimentan alquilación o acilación de Friedel-Crafts (sección 12.16). Las alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts fallan cuando se aplican a compuestos del siguiente tipo, donde GRE es un grupo que retira fuertemente electrones: (anillo bencénico)—GRE	*GRE:* $—CF_3$, $—NO_2$, $—SO_3H$, $—C{\equiv}N$, $—\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}H$, $—\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}R$, $—\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}OH$, $—\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}OR$, $—\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}Cl$
4. A veces es difícil limitar la alquilación de Friedel-Crafts a monoalquilación.	El primer grupo alquilo que se introduce hace al anillo más reactivo hacia una sustitución adicional debido a que los grupos alquilo son sustituyentes activadores. La monoacilación es posible debido a que el primer grupo acilo que se introduce retira electrones con mucha fuerza y desactiva el anillo hacia una sustitución adicional.

gioselectividad, los sustituyentes son *directores orto* y *para* o *directores meta*. Un grupo metilo es activador y director orto y para. Un grupo trifluorometilo es desactivador y director meta.

Secciones 12.10 a 12.14 La forma en que los sustituyentes controlan la velocidad y la regioselectividad en la sustitución electrofílica aromática resulta de su efecto en la estabilidad del carbocatión. Un sustituyente liberador de electrones estabiliza el catión ciclohexadienilo intermediario correspondiente al ataque orto y para más que el meta.

Estabilizado cuando G libera electrones — Menos estabilizado cuando G libera electrones — Estabilizado cuando G libera electrones

A la inversa, un sustituyente que retira electrones desestabiliza a los cationes ciclohexadienilo correspondientes al ataque orto y para más que al meta. Por tanto, predomina la sustitución meta.

Desestabilizado cuando G retira electrones	Menos desestabilizado cuando G retira electrones	Desestabilizado cuando G retira electrones

Los sustituyentes pueden ordenarse en tres categorías principales:

1. **Activador y director orto y para:** Estos sustituyentes estabilizan al catión ciclohexadienilo formado en el paso determinante de la velocidad. Incluyen $-\ddot{N}R_2$, $-\ddot{\underset{..}{O}}R$, $-R$, $-Ar$, y especies relacionadas. Los miembros más fuertemente activadores de este grupo están unidos al anillo por un átomo de nitrógeno u oxígeno que lleva un par de electrones no compartidos.
2. **Desactivador y director orto y para:** Los halógenos son los miembros más prominentes de esta clase. Retiran densidad electrónica de todas las posiciones del anillo por un efecto inductivo, haciendo que los halobencenos sean menos reactivos que el benceno. La donación de electrones del par solitario estabiliza los cationes ciclohexadienilo correspondientes al ataque en las posiciones orto y para más que aquellos formados por ataque en las posiciones meta, dando origen a la regioselectividad observada.
3. **Desactivador y director meta:** Estos sustituyentes retiran electrones con mucha fuerza y desestabilizan los carbocationes. Incluyen

$$-CF_3, \quad -\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R, \quad -C\equiv N, \quad -NO_2$$

y especies relacionadas. Todas las posiciones del anillo están desactivadas, pero debido a que las posiciones *meta* están menos desactivadas que las orto y las para, se favorece la sustitución en meta.

Sección 12.15 Cuando dos o más sustituyentes están presentes en un anillo, la regioselectividad de la sustitución electrofílica aromática, por lo general, está controlada por el efecto director del sustituyente *activador* más fuerte.

Sección 12.16 Es necesario considerar el orden en que los sustituyentes son introducidos en un anillo de benceno a fin de preparar el isómero deseado en una síntesis de varios pasos.

Sección 12.17 Los hidrocarburos policíclicos aromáticos experimentan la misma clase de reacciones de sustitución electrofílica aromática que el benceno.

Sección 12.18 Los compuestos heterocíclicos aromáticos pueden ser más reactivos o menos reactivos que el benceno. La piridina es mucho menos reactiva que el benceno, pero el pirrol, el furano y el tiofeno son más reactivos.

PROBLEMAS

12.22 Proponga los reactivos adecuados para llevar a cabo cada una de las siguientes reacciones, y escriba los productos orgánicos principales. Si se espera una mezcla orto y para, muestre ambas. Si el isómero meta es el producto principal esperado, escriba sólo ese isómero.

a) Nitración de benceno
b) Nitración del producto de la parte *a*)
c) Bromación de tolueno
d) Bromación de (trifluorometil)benceno
e) Sulfonación de anisol

f) Sulfonación de acetanilida ($C_6H_5NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$)

g) Cloración de bromobenceno

h) Alquilación de Friedel-Crafts de anisol con cloruro de bencilo

i) Acilación de Friedel-Crafts de benceno con cloruro de benzoílo ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$)

j) Nitración del producto de la parte *i*)

k) Reducción de Clemmensen del producto de la parte *i*)

l) Reducción de Wolff-Kishner del producto de la parte *i*)

12.23 Escriba una fórmula estructural para el catión ciclohexadienilo intermediario más estable formado en cada una de las siguientes reacciones. ¿Este intermediario es más o menos estable que el formado por el ataque electrofílico en el benceno?

a) Bromación de *p*-xileno

b) Cloración de *m*-xileno

c) Nitración de acetofenona

d) Acilación de Friedel-Crafts de anisol con cloruro de acetilo ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$)

e) Nitración de isopropilbenceno

f) Bromación de nitrobenceno

g) Sulfonación de furano

h) Bromación de piridina

12.24 En cada uno de los siguientes pares de compuestos elija cuál reaccionará más rápido con el reactivo indicado y escriba una ecuación química para la reacción más rápida:

a) Tolueno o clorobenceno con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico

b) Fluorobenceno o (trifluorometil)benceno con cloruro de bencilo y cloruro de aluminio

c) Benzoato de metilo ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$) o acetato de fenilo ($C_6H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$) con bromo en ácido acético

d) Acetanilida ($C_6H_5NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$) o nitrobenceno con trióxido de azufre en ácido sulfúrico

e) *p*-Dimetilbenceno (*p*-xileno) o *p*-di-*ter*-butilbenceno con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio

f) Benzofenona ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$) o bifenilo ($C_6H_5—C_6H_5$) con cloro y cloruro de hierro(III)

12.25 Acomode los siguientes cinco compuestos en orden de velocidad decreciente de bromación: benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, 1,3,5-trimetilbenceno (las velocidades relativas son 2×10^7, 5×10^4, 5×10^2, 60 y 1).

12.26 Cada una de las siguientes reacciones se ha llevado a cabo bajo condiciones tales que ocurrió disustitución o trisustitución. Identifique el producto orgánico principal en cada caso.

a) Nitración de ácido *p*-clorobenzoico (dinitración)

b) Bromación de anilina (tribromación)

c) Bromación de *o*-aminoacetofenona (dibromación)

d) Nitración de ácido benzoico (dinitración)

e) Bromación de *p*-nitrofenol (dibromación)

f) Reacción de bifenilo con cloruro de *ter*-butilo y cloruro de hierro(III) (dialquilación)

g) Sulfonación de fenol (disulfonación)

12.27 Escriba ecuaciones que muestren cómo preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir de benceno o tolueno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesarios. Si se forma una mezcla orto y para en cualquier paso de su síntesis, suponga que puede separar los dos isómeros.

a) Isopropilbenceno
b) Ácido *p*-isopropilbencenosulfónico
c) 2-Bromo-2-fenilpropano
d) 4-*ter*-Butil-2-nitrotolueno
e) *m*-Cloroacetofenona
f) *p*-Cloroacetofenona
g) 3-Bromo-4-metilacetofenona
h) 2-Bromo-4-etiltolueno
i) 1-Bromo-3-nitrobenceno
j) 1-Bromo-2,4-dinitrobenceno
k) Ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico
l) Ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico
m) Difenilmetano
n) 1-Feniloctano
ñ) 1-Fenil-1-octeno
o) 1-Fenil-1-octino
p) 1,4-Di-*ter*-butil-1,4-ciclohexadieno

12.28 Escriba ecuaciones que muestren cómo podría preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir de anisol y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario. Si se forma una mezcla orto y para en cualquier paso de su síntesis, suponga que puede separar los dos isómeros.

a) Ácido *p*-metoxibencenosulfónico
b) 2-Bromo-4-nitroanisol
c) 4-Bromo-2-nitroanisol
d) *p*-metoxiestireno

12.29 ¿Cuántos productos pueden formarse a partir del tolueno en cada una de las siguientes reacciones?

a) Mononitración (HNO_3, H_2SO_4, 40°C)
b) Dinitración (HNO_3, H_2SO_4, 80°C)
c) Trinitración (HNO_3, H_2SO_4, 110°C). El explosivo TNT (trinitrotolueno) es el producto principal obtenido por trinitración del tolueno. ¿Cuál isómero del trinitrotolueno es el TNT?

12.30 La acilación de Friedel-Crafts de los isómeros individuales del xileno con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio forma un solo producto, diferente para cada isómero del xileno, con alto rendimiento en cada caso. Escriba las estructuras de los productos de la acetilación del *o*-, *m*- y *p*-xileno.

12.31 La reacción de benzanilida ($C_6H_5NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$) con cloro en ácido acético produce una mezcla de dos derivados monoclorados formados por sustitución electrofílica aromática. Sugiera estructuras razonables para estos dos isómeros.

12.32 Cada una de las siguientes reacciones ha sido reportada en la literatura química y forman un solo producto con un rendimiento sintéticamente aceptable. Escriba la estructura del producto. Sólo está implicada la monosustitución en cada caso, a menos que se indique de otra manera.

a) Benceno con CO_2H, Cl, CO_2H $\xrightarrow[H_2SO_4,\ calor]{HNO_3}$

b) Benceno con CF_3, NH_2, O_2N $\xrightarrow[ácido\ acético]{Br_2}$

c) C_6H_5–C_6H_4–OH $\xrightarrow[CHCl_3]{Br_2}$

d) Benceno con $C(CH_3)_3$ y $CH(CH_3)_2$ $\xrightarrow[ácido\ acético]{HNO_3}$

e) Benceno + $H_2C{=}CH(CH_2)_5CH_3$ $\xrightarrow[5\ a\ 15°C]{H_2SO_4}$

f) F, OCH_3 (benceno) + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ $\xrightarrow{AlCl_3}$

g) O_2N–C_6H_4–$CH(CH_3)_2$ $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$

h) OCH_3, CH_3 (benceno) + $(CH_3)_2C{=}CH_2$ $\xrightarrow{H_2SO_4}$

i) $C_6H_5CH_2$–(2-metil-3-hidroxi-4-metilfenilo) (H_3C, OH, CH_3) $\xrightarrow[CHCl_3]{Br_2}$

l) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH$, CH_2CH_3 (benceno disustituido) + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ $\xrightarrow[CS_2]{AlCl_3}$

j) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ $\xrightarrow[\text{trietilenglicol, 173°C}]{H_2NNH_2,\ KOH}$

m) (CH_3, $\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, H_3C, CH_3) $\xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)}$

k) C_6H_5F + $C_6H_5CH_2Cl$ $\xrightarrow{AlCl_3}$

n) (CO_2H, S) $\xrightarrow[\text{ácido acético}]{Br_2}$

12.33 ¿Qué combinación de cloruro de acilo o anhídrido de ácido y areno elegiría para preparar cada uno de los siguientes compuestos por acilación de Friedel-Crafts?

a) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2C_6H_5$

b) H_3C, CH_3, $\underset{O}{\underset{\|}{C}}CH_2CH_2CO_2H$

c) O_2N–C_6H_4–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$–$C_6H_5$

d) (H_3C, H_3C)–C_6H_3–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$–$C_6H_5$

e) H_3C–C_6H_4–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$–$C_6H_4$ (HO_2C)

12.34 Sugiera una serie adecuada de reacciones para llevar a cabo cada una de las siguientes transformaciones sintéticas:

a) $C_6H_5CH(CH_3)_2$ a (CO_2H, SO_3H)

b) (CH_3, CH_3) a (CO_2H, CO_2H, $C(CH_3)_3$)

c) (cetona policíclica, O) a ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}$)

d) a

12.35 Una secuencia sintética estándar para formar una cetona cíclica de seis miembros en un anillo aromático existente se muestra en la ruta siguiente. Especifique los reactivos necesarios para cada paso.

12.36 Cada uno de los compuestos indicados experimenta una reacción de acilación de Friedel-Crafts intramolecular para producir una cetona cíclica. Escriba la estructura del producto esperado en cada caso.

a) *b*) *c*)

12.37 De los grupos mostrados, ¿cuál es el candidato más probable para sustituyente X basado en los factores de velocidad parcial para la cloración?

$—CF_3$ $—C(CH_3)_3$ —Br $—SO_3H$ —CH=O

12.38 Los factores de velocidad parcial para la cloración de bifenilo son como se muestra a continuación.

a) ¿Cuál es la velocidad relativa de cloración del bifenilo comparada con la del benceno?

b) Si en una reacción particular se forman 10 g de *o*-clorobifenilo, ¿qué cantidad de *p*-clorobifenilo esperaría encontrar?

12.39 Los factores de velocidad parcial pueden usarse para estimar las distribuciones de productos de derivados disustituidos del benceno. La reactividad de una posición particular en el *o*-bromotolueno, por ejemplo, está dada por el producto de los factores de velocidad parcial para la posición correspondiente

en el tolueno y el bromobenceno. Con base en los datos de velocidad parcial dados aquí para la acilación de Friedel-Crafts, prediga el producto principal de la reacción de *o*-bromotolueno con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio.

CH_3 4.5 4.5 4.8 4.8 750

Factores de velocidad parcial para la reacción de tolueno y bromobenceno con

O ‖ CH_3CCl, $AlCl_3$

Br Muy pequeño Muy pequeño 0.0003 0.0003 0.084

12.40 Cuando se calienta 2-isopropil-1,3,5-trimetilbenceno con cloruro de aluminio (presentes vestigios de HCl) a 50°C, el material principal presente después de 4 h es 1-isopropil-2,4,5-trimetilbenceno. Sugiera un mecanismo razonable para esta isomerización.

$CH(CH_3)_2$ H_3C CH_3 CH_3 $\xrightarrow[50°C]{HCl,\ AlCl_3}$ $CH(CH_3)_2$ CH_3 H_3C CH_3

12.41 Cuando una solución diluida de cloruro de 6-fenilhexanoílo en disulfuro de carbono fue agregada lentamente (¡durante un periodo de ocho días!) a una suspensión de cloruro de aluminio en el mismo disolvente, formó un producto A ($C_{12}H_{14}O$) con un rendimiento de 67%. La oxidación de A formó ácido benceno-1,2-dicarboxílico.

$C_6H_5(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \xrightarrow[CS_2]{AlCl_3} C_{12}H_{14}O \xrightarrow[H_2SO_4,\ calor]{Na_2Cr_2O_7,\ H_2O}$ CO_2H CO_2H

Cloruro de 6-fenilhexanoílo — Compuesto A — Ácido benceno-1,2-dicarboxílico

Proponga una estructura razonable para el compuesto A.

12.42 La reacción de hexametilbenceno con cloruro de metilo y cloruro de aluminio formó una sal A, la cual, al ser tratada con solución de bicarbonato de sodio acuosa, produjo el compuesto B. Sugiera un mecanismo para la conversión de hexametilbenceno en B infiriendo correctamente la estructura de A.

CH_3 H_3C CH_3 H_3C CH_3 CH_3 $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3Cl}$ A $\xrightarrow[NaHCO_3]{H_2O}$ CH_2 H_3C CH_3 H_3C CH_3 H_3C CH_3

Hexametilbenceno — Compuesto B

12.43 La síntesis del compuesto C se logró usando los compuestos A y B como la fuente de todos los átomos de carbono. Sugiera una secuencia sintética que implique no más de tres pasos por los cuales A y B puedan convertirse en C.

Compuesto A: CH_3O, CH_3O, $\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

Compuesto B: CH_3O, CH_3O, $CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$

Compuesto C: CH_3O, CH_3O, CH_3, CH_3O, CH_3O

Compuesto A — Compuesto B — Compuesto C

12.44 Cuando el estireno se pone a reflujo con ácido sulfúrico acuoso, se forman dos "dímeros de estireno" como los productos principales. Uno de estos dímeros de estireno es 1,3-difenil-1-buteno; el otro es 1-metil-3-fenilindano. Sugiera un mecanismo razonable para la formación de cada uno de estos compuestos.

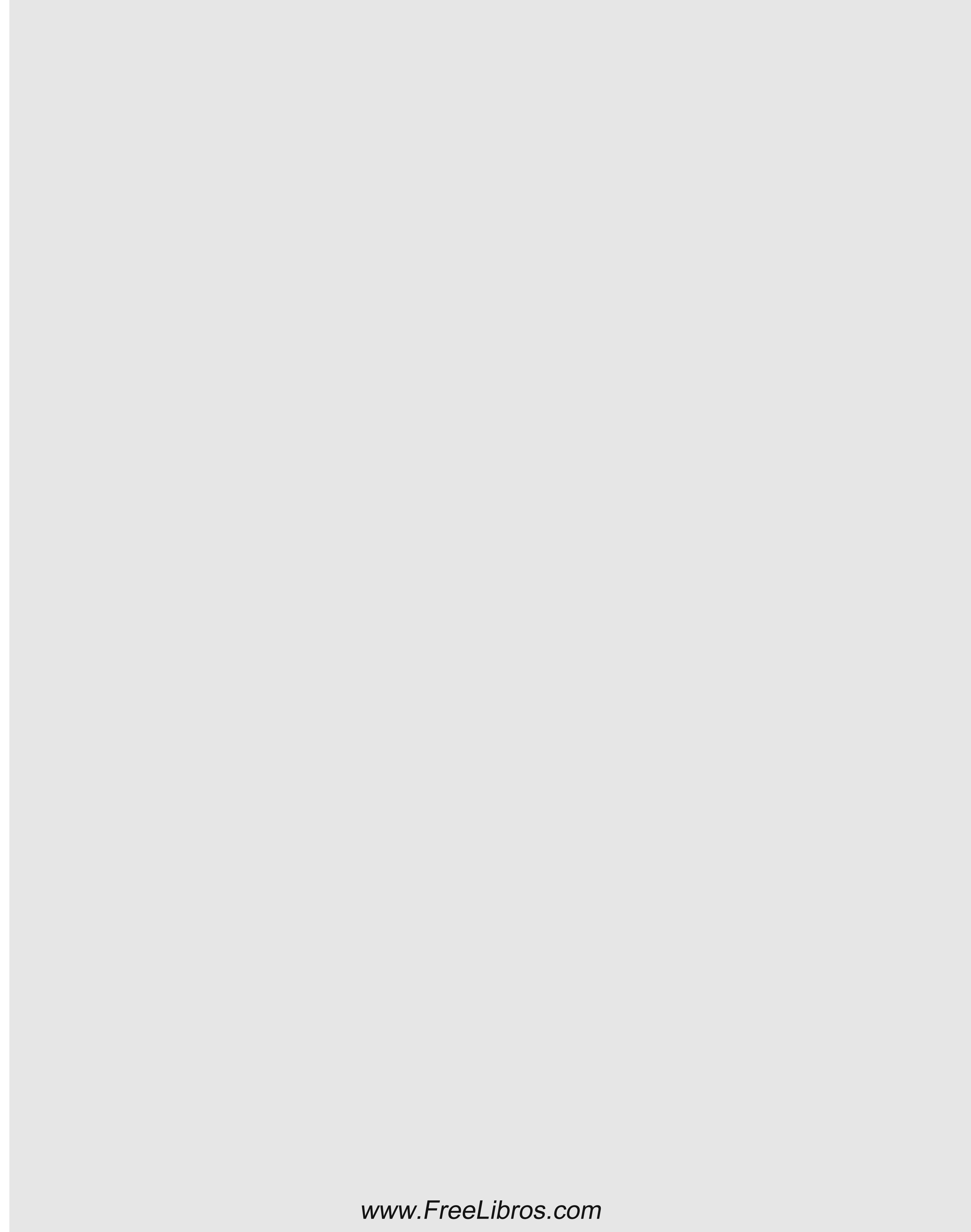
$C_6H_5CH{=}CHCHC_6H_5$ (con CH_3 en el tercer carbono)

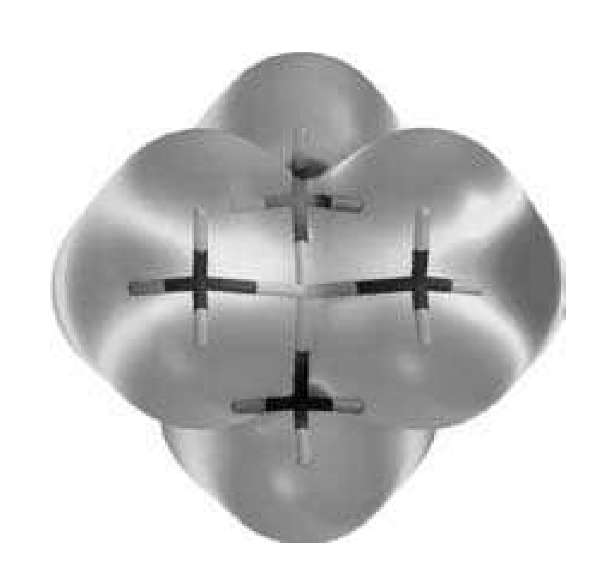
1,3-Difenil-1-buteno

1-Metil-3-fenilindano (CH_3, C_6H_5)

12.45 El tratamiento del alcohol cuya estructura se muestra aquí con ácido sulfúrico formó como el producto orgánico principal un hidrocarburo tricíclico de fórmula molecular $C_{16}H_{16}$. Sugiera una estructura razonable para este hidrocarburo.

CH_2 — $C(CH_3)_2$ — OH





Espectroscopia

Esbozo del capítulo

13.1 PRINCIPIOS DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR: RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA 530
13.2 PRINCIPIOS DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR: ESTADOS DE ENERGÍA CUANTIZADOS 531
13.3 INTRODUCCIÓN A LA ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^{1}H 531
13.4 PROTECCIÓN NUCLEAR Y DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^{1}H 535
13.5 EFECTOS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR EN LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^{1}H 536
■ *Corrientes anulares: aromaticidad y antiaromaticidad* 542
13.6 INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS DE RMN DE ^{1}H 543
13.7 DESDOBLAMIENTO ESPÍN-ESPÍN EN LA ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^{1}H 545
13.8 PATRONES DE DESDOBLAMIENTO: EL GRUPO ETILO 548
13.9 PATRONES DE DESDOBLAMIENTO: EL GRUPO ISOPROPILO 549
13.10 PATRONES DE DESDOBLAMIENTO: PARES DE DOBLETES 550
13.11 PATRONES COMPLEJOS DE DESDOBLAMIENTO 552
13.12 ESPECTROS DE RMN DE ^{1}H DE ALCOHOLES 553
■ *Imagen por resonancia magnética (IRM)* 554
13.13 RMN Y CONFORMACIONES 554
13.14 ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^{13}C 555
13.15 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C 557

CAPÍTULO 13

13.16 RMN DE ^{13}C E INTENSIDADES DE LOS PICOS 559
13.17 ACOPLAMIENTO ^{13}C-^{1}H 560
13.18 USO DE DEPT PARA CONTAR LOS HIDRÓGENOS UNIDOS A ^{13}C 561
13.19 RMN 2D: COSY Y HETCOR 561
13.20 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO 564
■ *Espectros por miles* 565
13.21 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA-VISIBLE (UV-VIS) 570
13.22 ESPECTROMETRÍA DE MASAS 572
13.23 LA FÓRMULA MOLECULAR COMO UNA CLAVE PARA LA ESTRUCTURA 576
■ *Cromatografía de gases, CG/EM y EM/EM* 577
13.24 RESUMEN 579
PROBLEMAS 582

Hasta la segunda mitad del siglo XX, la estructura de una sustancia, un producto natural recién descubierto, por ejemplo, se determinaba usando información obtenida de reacciones químicas. Esta información incluía la identificación de grupos funcionales por pruebas químicas, junto con los resultados de experimentos en los cuales la sustancia se descomponía en fragmentos más pequeños, identificables con más facilidad. Es típica de este enfoque la demostración de la presencia de un enlace doble en un alqueno por hidrogenación catalítica y determinación de su localización por ozonólisis. Después de considerar toda la evidencia química disponible, el químico proponía una estructura candidata (o estructuras) consistente con las observaciones. Se proporcionaba prueba de la estructura convirtiendo la sustancia en algún compuesto ya conocido o por una síntesis independiente.

Las pruebas cualitativas y la degradación química han dado paso a métodos instrumentales de determinación de la estructura. Los métodos principales y la información estructural clave que proporcionan, son:

- **Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)**, con la cual se obtiene información sobre el esqueleto de carbonos y los ambientes de los hidrógenos unidos a él.
- **Espectroscopia de infrarrojo (IR)**, mediante la cual se sabe de la presencia o ausencia de grupos funcionales clave.
- **Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-VIS)**, con la cual se investiga la distribución de electrones, en especial en moléculas que tienen sistemas de electrones π conjugados.
- **Espectrometría de masas (EM)**, con la cual se obtiene el peso y fórmula molecular, tanto de la molécula en sí como de varias unidades estructurales dentro de ella.

Diversas como son estas técnicas, todas se basan en la absorción de energía por una molécula, y todas miden la respuesta de una molécula a esa absorción. Al describir estas técnicas se destacará su aplicación en la determinación de la estructura. Se comenzará con una breve exposición de la radiación electromagnética, que es la fuente de la energía que una molécula absorbe en la espectroscopia de RMN, IR y UV-VIS.

13.1 PRINCIPIOS DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR: RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

La radiación electromagnética, de la cual la luz visible es apenas un ejemplo, tiene las propiedades tanto de las partículas como de las ondas. Las partículas se llaman **fotones**, y cada uno posee una cantidad de energía llamada **cuanto**. En 1900, el físico alemán Max Planck propuso que la energía de un fotón (E) era directamente proporcional a su frecuencia (ν).

La física "moderna" data de la propuesta de Planck de que la energía está cuantizada, lo cual dispuso el escenario para el desarrollo de la mecánica cuántica. Planck recibió el premio Nobel de Física en 1918.

$$E = h\nu$$

Las unidades SI de frecuencia son el recíproco de segundos (s^{-1}): recibieron el nombre de *hertz* y el símbolo Hz en honor a Heinrich R. Hertz, físico del siglo XIX. La constante de proporcionalidad h se llama **constante de Planck** y tiene el valor

$$h = 6.63 \times 10^{-34}\ \text{J} \cdot \text{s}$$

La radiación electromagnética viaja a la velocidad de la luz ($c = 3.0 \times 10^8$ m/s), que es igual al producto de su frecuencia ν y su longitud de onda λ:

$$c = \nu\lambda$$

El intervalo de energías fotónicas se llama *espectro electromagnético* y se muestra en la figura 13.1. La luz visible ocupa una región muy pequeña del espectro electromagnético. Se caracteriza por longitudes de onda de 4×10^{-7} m (violeta) a 8×10^{-7} m (rojo). Cuando examine la figura 13.1 asegúrese de tener en cuenta las siguientes dos relaciones:

1. *La frecuencia es inversamente proporcional a la longitud de onda*; cuanto mayor es la frecuencia, más corta es la longitud de onda.
2. *La energía es directamente proporcional a la frecuencia*; la radiación electromagnética de mayor frecuencia posee más energía que la de menor frecuencia.

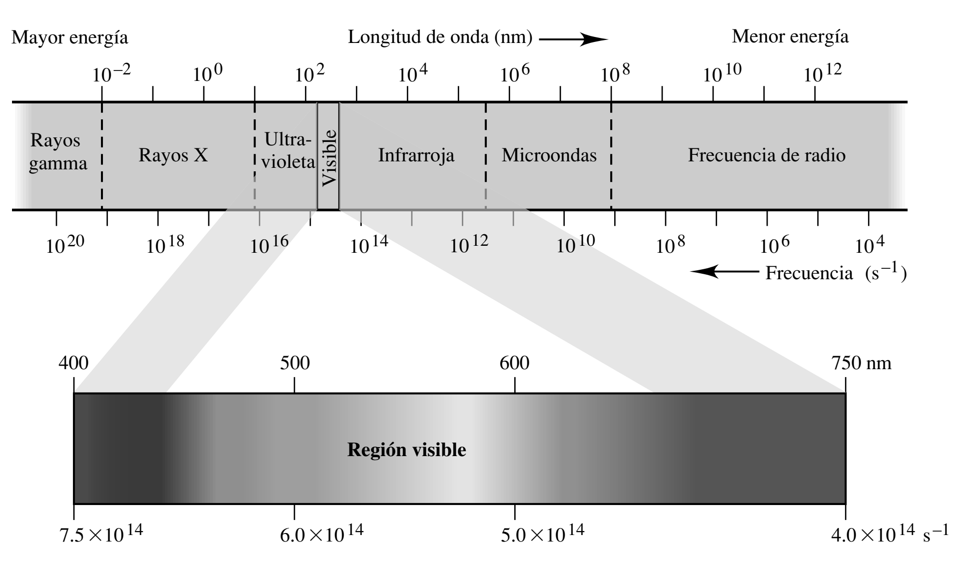


FIGURA 13.1 Espectro electromagnético. (Reimpreso, con autorización, de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 257.) (Vea sección a color, p. C-9.)

Dependiendo de su fuente, un fotón puede tener una cantidad de energía muy grande; los rayos gamma y los rayos X son flujos de fotones de muy alta energía. Las ondas de radio son de energía relativamente baja. La radiación ultravioleta es de mayor energía que el extremo violeta de la luz visible. La radiación infrarroja es de menor energía que el extremo rojo de la luz visible. Cuando una molécula es expuesta a la radiación electromagnética, puede absorber un fotón, incrementando su energía en una cantidad igual a la energía del fotón. Las moléculas son muy selectivas respecto a las frecuencias que absorben. Sólo fotones de ciertas frecuencias específicas son absorbidos por una molécula. Las energías fotónicas particulares absorbidas por una molécula dependen de la estructura molecular y son medidas con instrumentos llamados **espectrómetros**. Los datos obtenidos son indicadores muy sensibles de la estructura molecular y han revolucionado la práctica del análisis químico.

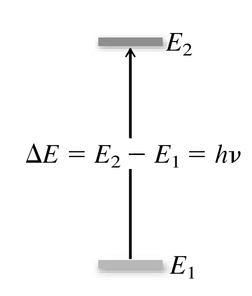


FIGURA 13.2 Dos estados energéticos de una molécula. La absorción de energía igual a E_2-E_1 excita una molécula de su estado de energía menor al siguiente estado mayor.

13.2 PRINCIPIOS DE ESPECTROSCOPIA MOLECULAR: ESTADOS DE ENERGÍA CUANTIZADOS

¿Qué es lo que determina que un fotón sea absorbido por una molécula? El requisito más importante es que la energía del fotón sea igual a la diferencia de energía entre dos estados, como dos estados de espín nuclear, dos estados vibratorios o dos estados electrónicos. En física, el término para referirse a esto es *resonancia*: la transferencia de energía entre dos objetos que ocurre cuando sus frecuencias son igualadas. En espectroscopia molecular, lo que interesa es la transferencia de energía de un fotón a una molécula, pero la idea es la misma. Considere, por ejemplo, dos estados de energía de una molécula designados como E_1 y E_2 en la figura 13.2. La diferencia de energía entre ellos es E_2-E_1, o ΔE. En la espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) éstos son dos estados de espín diferentes de un núcleo atómico; en la espectroscopia de infrarrojo (IR), son dos estados de energía vibratoria diferentes; en la espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-VIS), son dos estados electrónicos diferentes. A diferencia de la energía cinética, la cual es continua, lo que significa que todos los valores de la energía cinética están disponibles para una molécula, sólo ciertas energías son posibles para los estados electrónicos, vibratorios y de espín nuclear. Se dice que estos estados de energía están **cuantizados**. Las moléculas se encuentran más en el estado de energía menor E_1 que en el estado de energía mayor E_2. La excitación de una molécula de un estado menor a uno mayor requiere la adición de un incremento de energía igual a ΔE. Por tanto, cuando la radiación electromagnética incide sobre una molécula, sólo la frecuencia cuya energía correspondiente es igual a ΔE es absorbida. Todas las otras frecuencias se transmiten.

Los espectrómetros están diseñados para medir la absorción de radiación electromagnética por una muestra. De manera básica, un espectrómetro consiste en una fuente de radiación, un compartimiento que contiene la muestra a través de la cual pasa la radiación, y un detector. La frecuencia de radiación se varía en forma continua, y su intensidad en el detector se compara con la de la fuente. Cuando se alcanza la frecuencia en la cual la muestra absorbe radiación, en el detector se observa una disminución en la intensidad. La relación entre la frecuencia y la absorción se traza gráficamente como un **espectro**, el cual consta de una serie de picos en frecuencias características. Mediante su interpretación se puede obtener información estructural. Cada tipo de espectroscopia se desarrolló de manera independiente de las otras, por lo que el formato de los datos es diferente para cada una. Un espectro de RMN es diferente de un espectro de IR, y ambos son diferentes de un espectro de UV-VIS.

Con esto como antecedente, ahora se expondrán las técnicas espectroscópicas de manera individual. Las espectroscopias de RMN, IR y UV-VIS proporcionan información complementaria, y todas son útiles. Entre ellas, la de RMN proporciona la información que se relaciona en forma más directa con la estructura molecular, y es la que se examinará primero.

13.3 INTRODUCCIÓN A LA ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^1H

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear depende de la absorción de energía cuando el núcleo de un átomo es excitado de su estado espín de energía menor al siguiente mayor. Deberá señalarse primero que muchos elementos son difíciles de estudiar por RMN y algunos no pueden

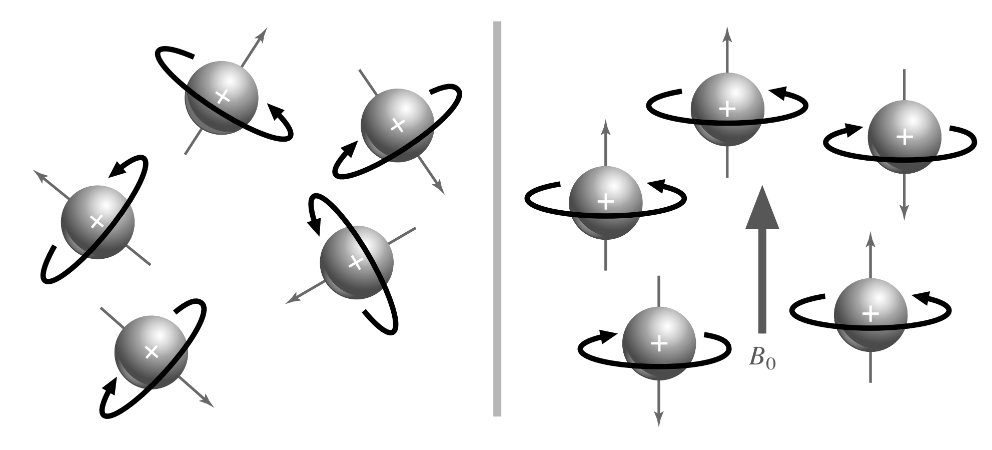


FIGURA 13.3 *a*) En ausencia de un campo magnético externo, los espines nucleares de los protones están orientados de manera aleatoria. *b*) En presencia de un campo magnético externo B_0, los espines nucleares se orientan de modo que los momentos magnéticos nucleares resultantes están alineados ya sea en forma paralela o antiparalela a B_0. La orientación de menor energía es la paralela a B_0, y más núcleos tienen esta orientación.

estudiarse en absoluto. Sin embargo, por fortuna, los dos elementos que son los más comunes en las moléculas orgánicas (carbono e hidrógeno) tienen isótopos (^{1}H y ^{13}C) capaces de dar espectros de RMN que son ricos en información estructural. Un espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN de ^{1}H) proporciona información de los ambientes de los diferentes hidrógenos en una molécula; un espectro de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) hace lo mismo para los átomos de carbono. Por separado y juntos la RMN de ^{1}H y la de ^{13}C recorren un trecho largo hacia la determinación de la estructura molecular de una sustancia. Se desarrollarán más de los principios generales de la RMN al exponer la RMN de ^{1}H, y luego se extenderán a la RMN de ^{13}C. La exposición de la RMN de ^{13}C es más breve, no porque sea menos importante que la RMN de ^{1}H, sino porque se aplican muchos de los mismos principios a ambas técnicas.

La resonancia magnética nuclear de protones fue detectada por primera vez en 1946 por Edward Purcell (Harvard) y por Felix Bloch (Stanford). Purcell y Bloch compartieron el premio Nobel de Física en 1952.

Como un electrón, un protón tiene dos estados de espín con números cuánticos de $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$. No hay diferencia en energía entre estos dos estados de espín nuclear; un protón tiene la misma probabilidad de tener un espín de $+\frac{1}{2}$ que de $-\frac{1}{2}$. La absorción de radiación electromagnética sólo puede ocurrir cuando los dos estados de espín tienen energías diferentes. Una forma de hacerlos diferentes es colocar la muestra en un campo magnético. Un protón al girar se comporta como un imán diminuto y tiene un momento magnético asociado con él (figura 13.3). En presencia de un campo magnético externo B_0, el estado del espín en el que el momento magnético del núcleo está alineado con B_0 tiene menor energía que el que se opone a B_0.

Como se muestra en la figura 13.4, la diferencia de energía entre los dos estados es directamente proporcional a la fuerza del campo aplicado. La absorción neta de radiación electromagnética requiere que el estado de menor energía esté más poblado que el de mayor

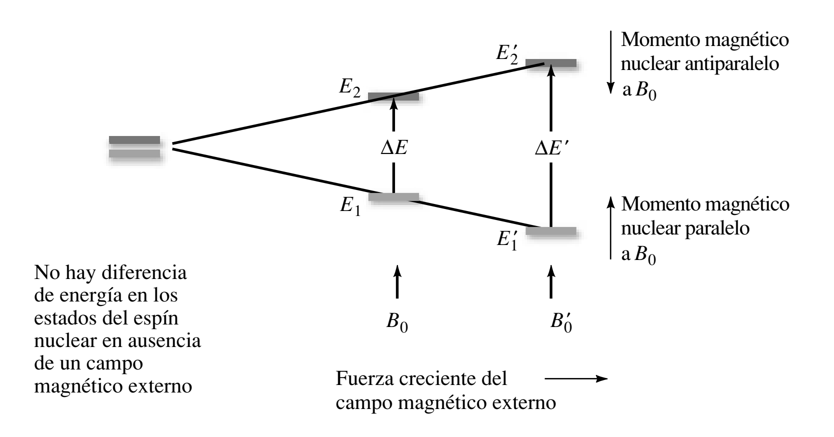


FIGURA 13.4 Un campo magnético externo causa que los dos estados del espín nuclear tengan energías diferentes. La diferencia en energía ΔE es proporcional a la fuerza del campo aplicado.

energía, y se requieren campos magnéticos bastante fuertes para lograr la separación necesaria para dar una señal detectable. Un campo magnético de 4.7 T, que es, aproximadamente, 100 000 veces más fuerte que el campo magnético de la Tierra, por ejemplo, separa los dos estados del espín del ^{1}H sólo 8×10^{-5} kJ/mol (1.9×10^{-5} kcal/mol). De la ecuación de Planck $\Delta E = h\nu$, esta brecha de energía corresponde a la radiación que tiene una frecuencia de 2×10^8 Hz (200 MHz), la cual se encuentra en la región de la radiofrecuencia (rf) del espectro electromagnético (vea la figura 13.1).

La unidad SI para la fuerza del campo magnético es la tesla (T), nombrada en honor a Nikola Tesla, un contemporáneo de Thomas Edison y quien, como Edison, fue inventor de aparatos eléctricos.

Frecuencia de la radiación electromagnética (s^{-1} o Hz) $\xrightarrow{\text{es proporcional a}}$ Diferencia de energía entre los estados del espín nuclear (kJ/mol o kcal/mol) $\xrightarrow{\text{es proporcional a}}$ Campo magnético (T)

PROBLEMA 13.1

La mayoría de los espectros de RMN en este texto fueron registrados en un espectrómetro que tiene una fuerza de campo de 4.7 T (200 MHz para ^{1}H). La primera generación de espectrómetros de RMN usados en forma amplia fueron instrumentos de 60 MHz. ¿Cuál era la fuerza del campo magnético de estos primeros espectrómetros? ¿Cuál es la fuerza del campo de los instrumentos de 920 MHz que ahora están disponibles en forma comercial?

La respuesta de un átomo a la fuerza del campo magnético externo es diferente para elementos diferentes, y para isótopos diferentes del mismo elemento. Las frecuencias de resonancia de la mayoría de los núcleos son suficientemente diferentes que en un experimento de RMN sólo es sensible un isótopo particular de un elemento individual. La frecuencia para ^{1}H es 200 MHz a 4.7 T, pero la del ^{13}C es 50.4 MHz. Por tanto, cuando se registra el espectro de RMN de un compuesto orgánico, se observan señales sólo para ^{1}H o ^{13}C, pero no para ambos; los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C se registran en experimentos separados con ajustes diferentes en el instrumento.

PROBLEMA 13.2

¿Cuál será la frecuencia del ^{13}C en un espectrómetro de RMN que opera a 100 MHz para protones?

Las características esenciales de un espectrómetro de RMN no son difíciles de entender. Consisten en un imán potente para alinear los espines nucleares, un transmisor de radiofrecuencia (rf) como una fuente de energía para excitar un núcleo desde su estado de energía menor al siguiente mayor, y un dispositivo para registrar la absorción de radiación rf y mostrar el espectro.

No obstante, resulta que hay diversas variaciones posibles sobre este tema general. Se podría, por ejemplo, mantener constante el campo magnético y variar en forma continua la radiofrecuencia hasta que iguale la diferencia de energía entre los estados del espín nuclear. O podría mantenerse constante la rf y ajustar los niveles de energía variando la fuerza del campo magnético. Ambos métodos funcionan, y los instrumentos basados en ellos se llaman espectrómetros de *onda continua* (OC). Muchos de los términos que se usan en la espectroscopia de RMN tienen su origen en la forma en que operan los instrumentos de OC, pero en la actualidad los instrumentos OC se usan raramente.

Los espectrómetros de RMN-OC han sido reemplazados por espectrómetros de resonancia magnética nuclear *por pulsos con transformadas de Fourier* (RMN-TF) (figura 13.5). En lugar de rastrear a través de un intervalo de frecuencias (o fuerzas del campo magnético), la muestra se coloca en un campo magnético y se irradia con una ráfaga intensa corta de radiación rf (el *pulso*) que excita todos los protones en la molécula al mismo tiempo. El campo magnético aso-

1. Se disuelve la muestra en $CDCl_3$ y se coloca en el tubo de RMN.
2. Se inserta el tubo de RMN en la cavidad vertical (barreno) del imán.
3. El barreno del imán contiene una sonda que actúa como un transmisor de pulsos de radiofrecuencia (RF) y como receptor de señales de la muestra. El transmisor está alojado en una consola junto con otro equipo electrónico.
4. Se envía un pulso corto (5 μs) intenso de RF desde el transmisor de RF en la consola hasta la sonda. La absorción de energía de RF ladea el vector magnético de los núcleos de la muestra.
5. El campo magnético asociado con la nueva orientación del núcleo regresa (se relaja) al estado original. Los núcleos se relajan con rapidez, pero a diferentes velocidades que dependen de su ambiente químico. A medida que cambia el campo magnético, genera un impulso magnético que es transmitido de la sonda a un receptor en la consola como un “decaimiento libre de la inducción”.
6. La secuencia pulso-relajación se repite muchas veces y los datos del decaimiento libre de la inducción se almacenan en una computadora en la consola.
7. Una operación matemática llamada transformada de Fourier, que se lleva a cabo por computadora, convierte los datos de amplitud frente a tiempo del decaimiento libre de la inducción en amplitud frente a frecuencia, y muestra el espectro resultante en la pantalla o lo imprime.

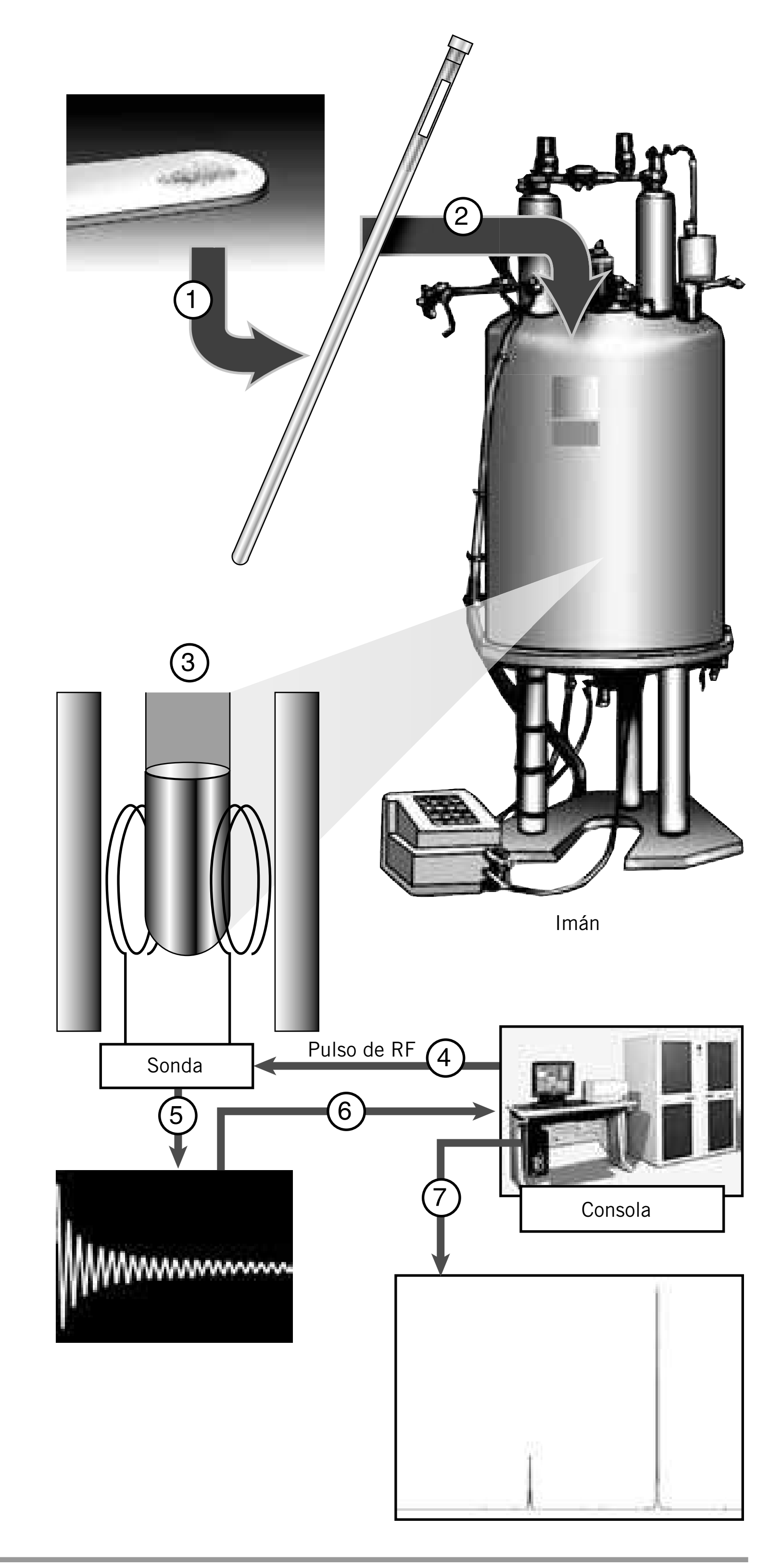


FIGURA 13.5 Forma en que se adquiere un espectro de RMN usando un espectrómetro de RMN por pulsos con transformadas de Fourier (TF).

ciado con la nueva orientación de los espines nucleares induce una señal eléctrica en el receptor, que disminuye conforme los núcleos regresan a su orientación original. El *decaimiento libre de la inducción* (FID, por sus siglas en inglés) resultante está formado por los patrones de decaimiento de todos los protones en la molécula. El patrón de FID se almacena en una computadora y se convierte en un espectro por un proceso matemático conocido como *transformada de Fourier*. La secuencia pulso-relajación sólo tarda alrededor de un segundo, pero por lo general produce señales demasiado débiles para distinguirlas del ruido de fondo. La razón señal-ruido se aumenta repitiendo la secuencia muchas veces y luego promediando los datos. El ruido es aleatorio y al promediar desaparece; las señales siempre aparecen en la misma frecuencia y se acumulan. Todas las operaciones, el intervalo entre los pulsos, la recolección, el almacenamiento y el promedio de los datos y su conversión en un espectro por una transformada de Fourier, están controladas por computadora, lo cual hace que la toma real de un espectro de RMN-TF sea una operación rutinaria.

No sólo la RMN-TF por pulsos es el mejor método para obtener espectros de protones, además, es el único método práctico para muchos otros núcleos, inclusive ^{13}C. También hace posible un gran número de técnicas complejas que han revolucionado la espectroscopia de RMN.

Richard R. Ernst del Instituto Federal Suizo de Tecnología ganó el premio Nobel de Química en 1991 por el diseño de técnicas de RMN de pulso-relajación.

13.4 PROTECCIÓN NUCLEAR Y DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^1H

La exposición hasta ahora se ha centrado en los núcleos de ^1H en general sin considerar los ambientes de los protones individuales en una molécula. Los protones en una molécula están unidos a otros átomos: carbono, oxígeno nitrógeno, etc., por enlaces covalentes. Los electrones en estos enlaces, de hecho todos los electrones en una molécula, afectan el ambiente magnético de los protones. Solo, un protón experimentaría la fuerza completa del campo externo, pero un protón en una molécula orgánica responde tanto al campo externo como a cualquier campo local dentro de la molécula. Un campo magnético externo afecta el movimiento de los electrones en una molécula, induciendo campos locales caracterizados por líneas de fuerza que circulan en dirección *opuesta* al campo aplicado (figura 13.6). Por tanto, el campo neto experimentado por un protón en una molécula siempre será menor que el campo aplicado, y se dice que el protón está **protegido**. Todos los protones de una molécula están protegidos del campo aplicado, por los electrones, pero algunos lo están menos que otros. Con frecuencia se usa el término *desprotegido* para describir esta disminución en la protección de un protón en relación con otro.

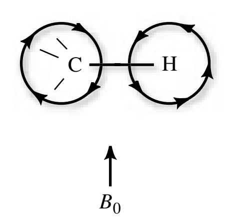


FIGURA 13.6 El campo magnético inducido por los electrones en el enlace carbono-hidrógeno se opone al campo magnético externo. El campo magnético resultante experimentado por el protón y el carbono es ligeramente menor que B_0.

Mientras más protegido está el protón, la fuerza del campo aplicado debe ser mayor a fin de lograr resonancia y producir una señal. Un protón más protegido absorbe radiación de rf con una fuerza de campo mayor (**campo alto**) comparada con una con una fuerza de campo menor (**campo bajo**). Diferentes protones dan señales a diferentes fuerzas de campo. *La dependencia de la posición de resonancia de un núcleo que resulta de su ambiente molecular se llama* **desplazamiento químico**. El desplazamiento químico es donde se encuentra el verdadero poder de la RMN. Los desplazamientos químicos de varios protones en una molécula pueden ser diferentes y son específicos de características estructurales particulares.

En la figura 13.7 se muestra el espectro de RMN de ^1H del cloroformo ($CHCl_3$) para ilustrar cómo la terminología que se acaba de presentar se aplica a un espectro real.

En lugar de medir desplazamientos químicos en términos absolutos, se miden con respecto a un estándar, el *tetrametilsilano* $(CH_3)_4Si$, que se abrevia *TMS*. Los protones del TMS están más protegidos que los de compuestos más orgánicos, así que todas las señales de una muestra aparecen en forma ordinaria a un campo menor que el de la referencia TMS. Cuando la señal para el protón en el cloroformo ($CHCl_3$), por ejemplo, se mide usando un instrumento de 100 MHz, aparece 728 Hz a campo más bajo de la señal TMS. Pero debido a que la frecuencia es proporcional a la fuerza del campo magnético, la misma señal aparecería 1 456 Hz a campo más bajo del TMS en un instrumento de 200 MHz. Se simplifica la manera de informar los desplazamientos químicos convirtiéndolos en partes por millón (ppm) a campo más bajo del TMS, al cual se le asigna un valor de 0. No es necesario que el TMS esté presente en rea-

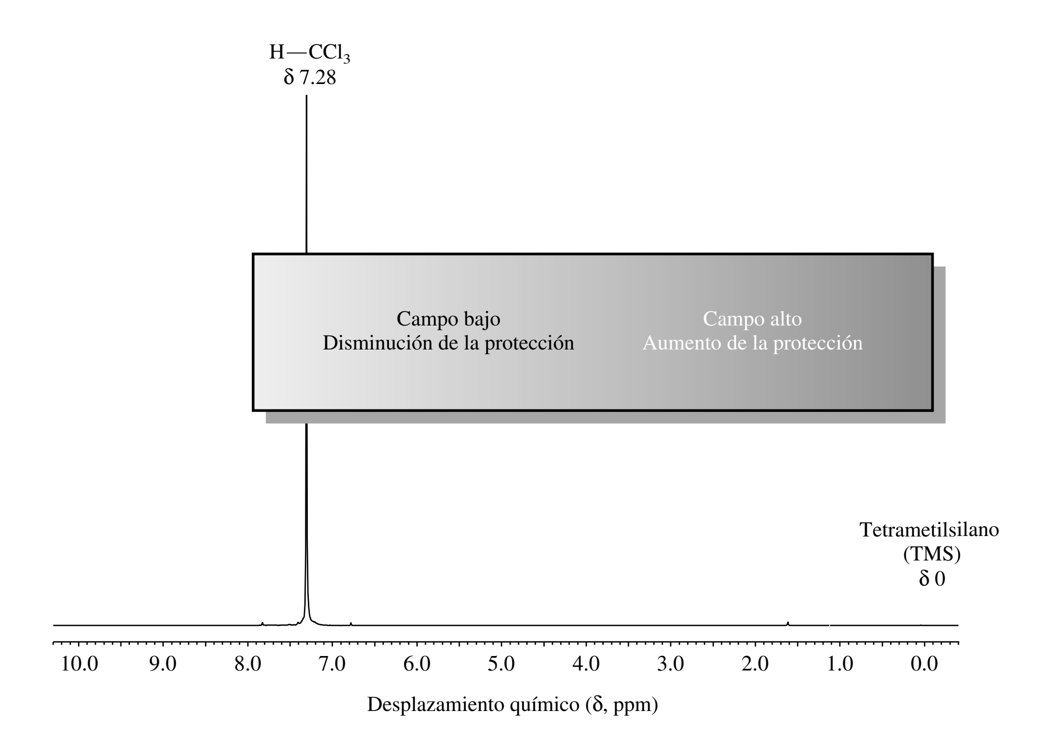


FIGURA 13.7 Espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del cloroformo ($HCCl_3$). Los desplazamientos químicos se miden a lo largo del eje *x* en partes por millón (ppm) a partir del tetrametilsilano como referencia, al cual se le asigna un valor de cero.

lidad en la muestra, ni siquiera que aparezca en el espectro a fin de servir como referencia. Cuando los desplazamientos químicos son informados de esta manera, se identifican por el símbolo δ y son independientes de la fuerza del campo.

$$\text{Desplazamiento químico } (\delta) = \frac{\text{posición de la señal} - \text{posición del pico de TMS}}{\text{frecuencia del espectrómetro}} \times 10^6$$

Por tanto, el desplazamiento químico para el protón del cloroformo es:

$$\delta = \frac{1\,456 \text{ Hz} - 0 \text{ Hz}}{200 \times 10^6 \text{ Hz}} \times 10^6 = 7.28$$

PROBLEMA 13.3

La señal de RMN de ^1H para el bromoformo ($CHBr_3$) aparece a 2 065 Hz cuando se registra en un espectrómetro de RMN de 300 MHz. *a*) ¿Cuál es el desplazamiento químico de este protón? *b*) ¿El protón del $CHBr_3$ está más protegido o menos protegido que el protón del $CHCl_3$?

Los espectros de RMN por lo general se hacen en solución, y aunque el cloroformo es un buen disolvente para la mayoría de los compuestos orgánicos, rara vez se usa debido a que su propia señal a δ 7.28 sería tan intensa que ocultaría señales de la muestra. Debido a que las propiedades magnéticas del deuterio ($D = {}^2H$) son diferentes de las del ^1H, el $CDCl_3$ no da señales en absoluto en un espectro de RMN de ^1H y se usa en su lugar. En efecto, el $CDCl_3$ es el disolvente usado en forma más común en la espectroscopia de RMN de ^1H. Del mismo modo, se usa D_2O en lugar de H_2O para sustancias solubles en agua, como los carbohidratos.

13.5 EFECTOS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR EN LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^1H

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear es una herramienta muy eficaz para la determinación de la estructura debido a que *los protones en diferentes ambientes experimentan diferentes grados de protección y tienen diferentes desplazamientos químicos*. En compuestos del tipo CH_3X, por ejemplo, la protección de los protones del metilo aumenta conforme X se

vuelve menos electronegativo. Puesto que la protección se debe a los electrones, no es sorprendente encontrar que el desplazamiento químico depende del grado con que X retira electrones del grupo metilo.

El problema 13.3 en la sección anterior se basa en la diferencia de desplazamiento químico entre el protón del $CHCl_3$ y el protón del $CHBr_3$ y su relación con la protección.

Aumento de la protección de los protones del metilo
Disminución de la electronegatividad del átomo unido al CH_3

CH_3F	CH_3OCH_3	$(CH_3)_3N$	CH_3CH_3	$(CH_3)_4Si$
Fluoruro de metilo	Éter dimetílico	Trimetilamina	Etano	Tetrametilsilano

Desplazamiento químico de los protones del metilo (δ):

4.3	3.2	2.2	0.9	0.0

Una tendencia similar se observa con los halogenuros de metilo, en donde los protones del CH_3F son los menos protegidos (δ 4.3) y los del CH_3I (δ 2.2) los más protegidos.

La disminución de la protección ocasionada por sustituyentes electronegativos es principalmente un efecto inductivo, y, como otros efectos inductivos, disminuye con rapidez a medida que aumenta el número de enlaces entre el sustituyente y el protón. Compare los desplazamientos químicos de los protones del propano y del 1-nitropropano.

δ 0.9 δ 1.3 δ 0.9
$H_3C—CH_2—CH_3$
Propano

δ 4.3 δ 2.0 δ 1.0
$O_2N—CH_2—CH_2—CH_3$
1-Nitropropano

El grupo nitro, fuertemente retirador de electrones, desprotege a los protones en C-1 por 3.4 ppm (δ 4.3 – 0.9). El efecto es menor en los protones en C-2 (0.7 ppm) e inexistente casi por completo en C-3.

Los efectos de desprotección de los sustituyentes electronegativos son acumulativos, como lo indican los desplazamientos químicos para varios derivados clorinados del metano.

	CH_3Cl	CH_2Cl_2	$CHCl_3$
	Cloruro de metilo	Cloruro de metileno	Cloroformo
Desplazamiento químico (δ):	3.1	5.3	7.3

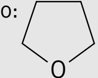
PROBLEMA 13.4

Identifique los protones más protegidos y los menos protegidos en

a) 2-Bromobutano

b) 1,1,2-Tricloropropano

c) Tetrahidrofurano:



SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El bromo es electronegativo y tendrá su mayor efecto de retirar electrones en protones que están separados de él por menos enlaces. Por consiguiente, el protón en C-2 será el menos protegido, y aquéllos en C-4, los más protegidos.

menor protección → H

$CH_3CCH_2CH_3$ ← mayor protección

Br

Los desplazamientos químicos observados son δ 4.1 para el protón en C-2 y δ 1.1 para los protones en C-4. Los protones en C-1 y C-3 aparecen en el intervalo δ 1.7 a 2.0.

En la tabla 13.1 se recopila información del desplazamiento químico para protones de varios tipos. El principio y la mayor parte de la tabla se refieren a protones unidos al carbono.

TABLA 13.1 Desplazamientos químicos aproximados de protones

Clase de compuesto o tipo de protón		Desplazamiento químico (δ), ppm*
Protones enlazados a carbono		
Alcano	RCH_3, R_2CH_2, R_3CH	0.9 a 1.8
Alílico	H—C—C=C	1.5 a 2.6
C—H adyacente a C=O	H—C—C=O	2.0 a 2.5
C—H adyacente a C≡N	H—C—C≡N	2.1 a 2.3
Alquino	H—C≡C—R	2.5
Bencílico	H—C—Ar	2.3 a 2.8
Amina	H—C—NR_2	2.2 a 2.9
Cloruro de alquilo	H—C—Cl	3.1 a 4.1
Bromuro de alquilo	H—C—Br	2.7 a 4.1
Alcohol o éter	H—C—O	3.3 a 3.7
Vinílico	H—C=C	4.5 a 6.5
Arilo	H—Ar	6.5 a 8.5
Aldehído	R(H)C=O	9 a 10
Protones unidos a nitrógeno u oxígeno		
Amina	H—NR_2	1 a 3†
Alcohol	H—OR	0.5 a 5†
Fenol	H—OAr	6 a 8†
Ácido carboxílico	H—OC(=O)R	10 a 13†

*Valores aproximados relativos al tetrametilsilano; otros grupos dentro de la molécula pueden ocasionar que aparezca la señal de un protón fuera del intervalo citado.
†Los desplazamientos químicos de los protones O—H y N—H dependen de la temperatura y la concentración.

Dentro de cada tipo, los protones del metilo (CH_3) están más protegidos que los protones del metileno (CH_2), y los protones del metileno están más protegidos que los protones del metino (CH). Estas diferencias son pequeñas, como lo ilustran los dos ejemplos siguientes.

δ 0.9 CH_3; $H_3C—C—H$ δ 1.6; CH_3

2-Metilpropano

δ 0.9 CH_3; $H_3C—C—CH_2—CH_3$ (δ 1.2, δ 0.8); CH_3

2,2-Dimetilbutano

Con la información adicional de que el desplazamiento químico del metano es δ 0.2, puede atribuirse la disminución de la protección de los protones de RCH_3, R_2CH_2 y R_3CH al número de carbonos unidos a los carbonos primarios, secundarios y terciarios. El carbono es más electronegativo que el hidrógeno, así que reemplazar los hidrógenos del CH_4 por uno, luego por dos y luego por tres carbonos, disminuye la protección de los protones restantes.

Del mismo modo, la generalización de que el carbono con hibridación sp^2 es más electronegativo que el carbono con hibridación sp^3, es consistente con la disminución de la protección de los protones alílicos y bencílicos.

δ 1.5 H_3C — δ 0.8 CH_3

1,5-Dimetilciclohexeno

δ 1.2 δ 2.6 $H_3C—CH_2—$

Etilbenceno

Los hidrógenos que están unidos directamente a enlaces dobles (protones vinílicos) o a anillos aromáticos (protones arilo), están desprotegidos en forma especial.

δ 5.3

Etileno

δ 7.3

Benceno

La causa principal de la naturaleza de la desprotección de los protones vinílicos y de arilo se relaciona con los campos magnéticos inducidos asociados con los electrones π. Se vio antes en la sección 13.4 que el campo local resultante de los electrones en un enlace σ C—H se opone al campo aplicado y protege a los protones de una molécula. Los hidrógenos del etileno y el benceno, sin embargo, se encuentran en una región de la molécula donde el campo magnético inducido de los electrones π refuerza el campo aplicado, *desprotegiendo* los protones (figura 13.8). En el caso del benceno, esto se describe como un efecto de **corriente anular** que se origina en los electrones π circulantes. Tiene consecuencias interesantes, algunas de las cuales se describen en el ensayo *Corrientes anulares*: *aromaticidad y antiaromaticidad*.

B_0

a)

B_0

b)

FIGURA 13.8 El campo magnético inducido de los electrones π de *a*) un alqueno y *b*) de un areno refuerza el campo aplicado en las regiones donde se localizan los protones vinilo y arilo.

PROBLEMA 13.5

Asigne los desplazamientos químicos δ 1.6, δ 2.2 y δ 4.8 a los protones apropiados del metilenociclopentano

$=CH_2$

- Clasificación de los protones: tres clases diferentes

tipo alcano {H H} vinílicos {H H}

alílicos (H H)

- Se buscan los intervalos de los desplazamientos químicos en la tabla 13.1

alcanos δ 0.9–1.8

alílicos δ 1.5–2.6

vinílicos δ 4.5–6.5

- La mejor correspondencia con el espectro de RMN es

δ 1.6 → $=CH_2$ δ 4.8

↑ δ 2.2

Los hidrógenos acetilénicos son inusuales porque están más protegidos de lo que se esperaría de protones unidos a un carbono con hibridación *sp*. Esto se debe a que los electrones π circulan alrededor del enlace triple, no a lo largo de él (figura 13.9*a*). Por consiguiente, el campo magnético inducido es paralelo al eje largo del enlace triple y protege al protón acetilénico (figura 13.9*b*). Los protones acetilénicos de manera típica tienen desplazamientos químicos cerca de δ 2.5.

δ 2.4 δ 4.0 δ 3.3

$H—C \equiv C—CH_2OCH_3$

Éter metil 2-propinílico

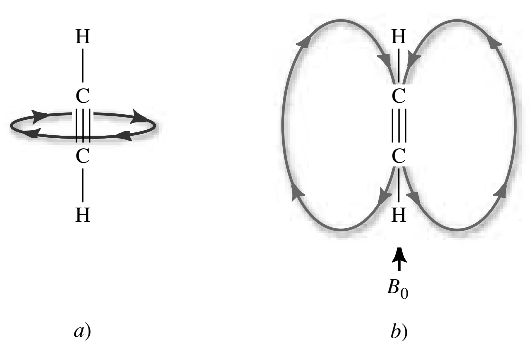


FIGURA 13.9 *a*) Los electrones π del acetileno circulan en una región que rodea al eje largo de la molécula. *b*) El campo magnético inducido asociado con los electrones π se opone al campo aplicado y protege a los protones.

El campo inducido por un grupo carbonilo (C═O) desprotege a los protones en forma muy parecida a como lo hace C═C, y su oxígeno hace que retire con más fuerza los electrones. Por tanto, los protones unidos a C═O en aldehídos son los menos protegidos de cualquier protón unido al carbono. Tienen desplazamientos químicos en el intervalo δ 9-10.

δ 2.4
H O
δ 1.1 δ 9.7
$H_3C—C—C—H$
CH_3

2-Metilpropanal

δ 6.9 δ 7.8
H H
O
δ 1.4 δ 9.9
$CH_3CH_2O—C_6H_4—C—H$
δ 4.1
H H

p-Etoxibenzaldehído

Los protones en carbonos adyacentes a un grupo carbonilo están ligeramente más desprotegidos que los hidrógenos alílicos.

PROBLEMA 13.6

Asigne los desplazamientos químicos δ 1.1, δ 1.7, δ 2.0 y δ 2.3 a los protones apropiados de la 2-pentanona.

O
$CH_3CCH_2CH_2CH_3$

La segunda parte de la tabla 13.1 trata de protones O—H y N—H. Como se indica en la tabla, los desplazamientos químicos de éstos varían mucho más que los de los protones unidos al carbono. Esto se debe a que los grupos O—H y N—H pueden estar implicados en puentes de hidrógeno intermoleculares, el grado del cual depende la estructura molecular, la temperatura, la concentración y el disolvente. En general, un incremento en los puentes de hidrógeno disminuye la protección. Esto es evidente en especial en los ácidos carboxílicos. Con valores δ en el intervalo de 10 a 12 ppm, los protones O—H de los ácidos carboxílicos son los menos protegidos de todos los protones que se muestran en la tabla 13.1. Se comentarán los puentes de hidrógeno en los ácidos carboxílicos con más detalle en el capítulo 19, por lo pronto aquí se señala que es más fuerte que en la mayoría de las otras clases de compuestos que contienen grupos O—H.

PROBLEMA 13.7

Asigne los desplazamientos químicos δ 1.6, δ 4.0, δ 7.5, δ 8.2 y δ 12.0 a los protones apropiados del ácido 2-(*p*-nitrofenil)propanoico.

H H
O
$O_2N—C_6H_4—CHCOH$
CH_3
H H

Como se puede ver en la tabla 13.1, es común para varias clases diferentes de protones tener desplazamientos químicos similares. El intervalo cubierto para los desplazamientos químicos de ^1H sólo es de 12 ppm, que es relativamente pequeño comparado (como se verá) con el intervalo de 200 ppm para los desplazamientos químicos de ^{13}C. La capacidad de un espectrómetro de RMN para separar señales que tienen desplazamientos químicos similares se denomina *poder de resolución* y se relaciona en forma directa con la fuerza del campo magnético del instrumento. Aun cuando los valores δ de sus desplazamientos químicos no cambian, dos señales que aparecen muy cercanas a 60 MHz se separan bien a 300 MHz.

Corrientes anulares: aromaticidad y antiaromaticidad

Se vio en el capítulo 12 que la aromaticidad se revela en varias formas. De manera cualitativa, los compuestos aromáticos son más estables y menos reactivos que los alquenos. Desde el punto de vista cuantitativo, sus calores de hidrogenación son más pequeños que lo esperado. La teoría, en especial la regla de Hückel, proporciona una base estructural para la aromaticidad. Ahora se examinarán algunas características nuevas de sus espectros de RMN.

Se mencionó en la sección 13.5 que los protones del benceno aparecen a campo relativamente bajo debido al efecto de desprotección del campo magnético asociado con los electrones π circulantes. La cantidad de la desprotección es lo bastante grande, del orden de 2 ppm más que el efecto correspondiente en los alquenos, para que su presencia sea aceptada por lo general como evidencia para la aromaticidad. Se habla de la desprotección como resultado de una *corriente anular aromática.*

Sucede algo interesante cuando se va más allá del benceno para aplicar la prueba de la corriente anular aromática a los anulenos.

El [18]anuleno satisface la regla de Hückel de $(4n + 2)$ electrones π para la aromaticidad, y muchas de sus propiedades indican su aromaticidad (sección 11.20). Como se muestra en la figura 13.10*a*, el [18]anuleno contiene dos clases diferentes de protones; 12 se encuentran en la periferia del anillo ("exteriores") y 6 residen cerca del medio de la molécula ("interiores"). La razón 2:1 de protones exteriores/interiores facilita asignar las señales en el espectro de RMN de ^{1}H. Los protones exteriores tienen un desplazamiento químico δ de 9.3 ppm, que los hace aún menos protegidos que los del benceno. Los seis protones interiores, por otra parte, tienen un desplazamiento químico *negativo* (δ −3.0), lo que significa que la señal para estos protones aparece a *campo más alto* (a la derecha) del pico del TMS. *Los protones interiores del [18]anuleno están más de 12 ppm más protegidos que los protones exteriores.*

Como se muestra en la figura 13.10*a*, tanto la protección de los protones interiores como la desprotección de los exteriores resulta de la misma corriente anular aromática. Cuando la molécula se coloca en un campo magnético externo B_0, sus electrones π circulantes producen su propio campo magnético. Este campo inducido se opone al campo aplicado B_0 en el centro de la molécula, protegiendo a los protones interiores. Debido a que el campo magnético inducido se cierra sobre sí mismo, los protones exteriores se encuentran en una región donde el campo inducido refuerza al B_0. La corriente anular aromática en el [18]anuleno protege a los 6 protones interiores y desprotege a los 12 exteriores.

Sucede exactamente lo opuesto en el [16]anuleno (figura 13.10*b*). Ahora son los protones exteriores (δ 5.3) los que están más protegidos. Los protones interiores (δ 10.6) están menos protegidos que los exteriores y menos protegidos que los protones tanto del benceno como del [18]anuleno. Esta inversión de las regiones de protección y desprotección al ir del [18] al [16]anuleno, sólo puede significar que las direcciones de sus campos magnéticos inducidos están invertidas. Por tanto el [16]anuleno, el cual es antiaromático, no sólo carece de una corriente anular aromática, sino que también sus electrones π producen exactamente el efecto opuesto cuando se coloca en un campo magnético.

Primer tanto para Hückel.

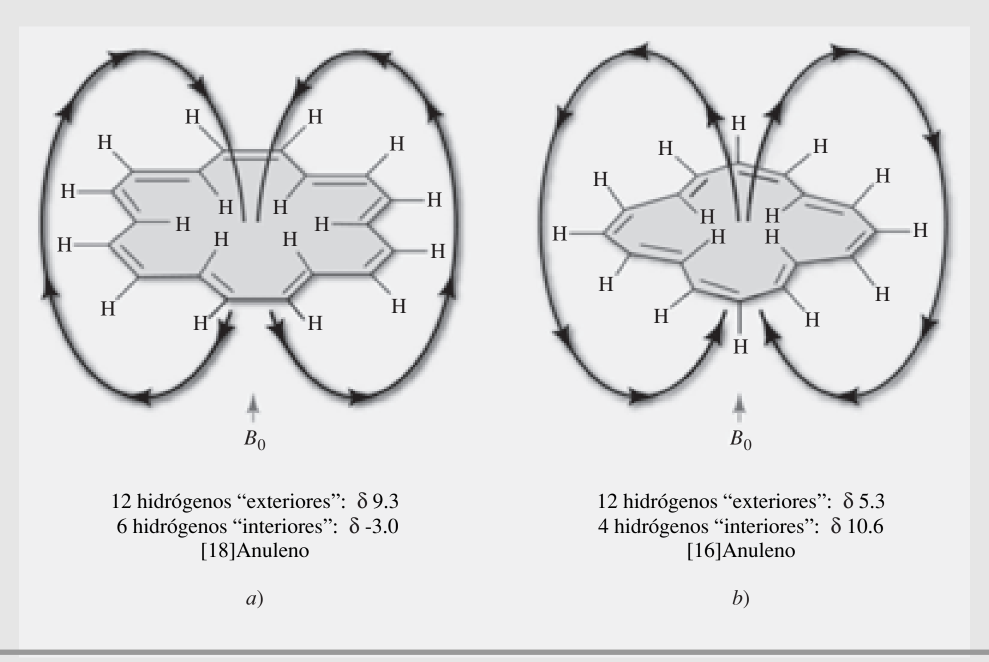


FIGURA 13.10 Protones más protegidos (*gris*) y menos protegidos (*negro*) en *a*) [18]anuleno y *b*) [16]anuleno. El campo magnético inducido asociado con la corriente anular aromática en el [18]anuleno protege a los protones interiores y desprotege a los protones exteriores. Ocurre lo opuesto en el [16]anuleno, el cual es antiaromático.

13.6 INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS DE RMN DE ^1H

El análisis de un espectro de RMN en función de una estructura molecular única comienza con la información contenida en la tabla 13.1. Al conocer los desplazamientos químicos característicos de varios ambientes de protones, puede inferirse la presencia de una unidad estructural particular en un compuesto desconocido. Un espectro de RMN también proporciona otra información útil, que incluye:

1. *El número de señales*, lo cual indica cuántas clases diferentes de protones hay.
2. *La intensidad de las señales* medida por el área bajo cada pico, lo cual indica las razones relativas de las diferentes clases de protones.
3. *La multiplicidad o desdoblamiento de cada señal*, lo cual indica cuántos protones son vecinales al que está dando la señal.

Se dice que los protones que tienen diferentes desplazamientos químicos son **no equivalentes en desplazamiento químico** (o **químicamente no equivalentes**). Se observa una señal de RMN separada para cada protón con desplazamiento químico no equivalente en una sustancia. En la figura 13.11 se muestra el espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del metoxiacetonitrilo (CH_3OCH_2CN), una molécula con protones en dos ambientes diferentes. Los tres protones del grupo CH_3O constituyen un conjunto, los dos protones del grupo OCH_2CN, el otro. Estos dos conjuntos de protones dan origen a los dos picos que se ven en el espectro de RMN y pueden asignarse con base en sus desplazamientos químicos. Los protones del grupo OCH_2CN están unidos a un carbono que lleva dos sustituyentes electronegativos (O y C$\equiv$N) y están menos protegidos que aquéllos del grupo CH_3O, los cuales están unidos a un carbono que sólo lleva un átomo electronegativo (O). La señal para los protones del grupo OCH_2CN aparece en δ 4.1; la señal correspondiente a los protones del CH_3O está en δ 3.3.

Otra forma de asignar los picos es comparar sus intensidades. Los tres protones equivalentes del grupo CH_3O dan origen a un pico más intenso que los dos protones equivalentes del grupo OCH_2CN. Esto es claro con sólo comparar las alturas de los picos en el espectro. Es mejor, sin embargo, comparar las áreas de los picos por un proceso llamado **integración**. Esto se hace en forma electrónica en el momento en que se registra el espectro de RMN, y las áreas integradas se muestran en la pantalla de la computadora o se imprimen. Las áreas de los picos son proporcionales al número de protones equivalentes responsables de esa señal.

Es importante recordar que la integración de las áreas de los picos proporciona un conteo de protones relativo, no absoluto. Por tanto, una razón 3:2 de áreas puede, como en el caso del CH_3OCH_2CN, corresponder a una razón 3:2 de protones. Pero en algún otro compuesto, una razón 3:2 de áreas podría corresponder a una razón 6:4 o 9:6 de protones.

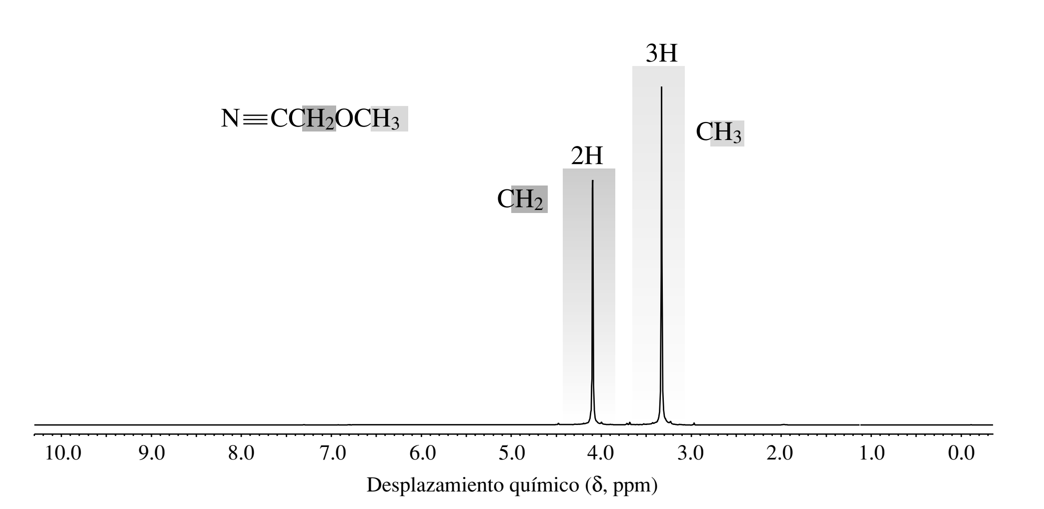


FIGURA 13.11 Espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del metoxiacetonitrilo (CH_3OCH_2CN).

PROBLEMA 13.8

El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del 1,4-dimetilbenceno se ve exactamente como el del CH_3OCH_2CN, excepto que los desplazamientos químicos de los dos picos son δ 2.2 y δ 7.0. Asigne los picos a los protones apropiados del 1,4-dimetilbenceno.

Los protones en ambientes equivalentes tienen el mismo desplazamiento químico. Con frecuencia es una cuestión fácil decidir por simple inspección, cuándo son equivalentes o no los protones. En casos más difíciles, reemplazar mentalmente un protón en una molécula por un "grupo de prueba" puede ayudar. Se ilustrará el procedimiento para un caso simple, los protones del propano. Para saber si tienen el mismo desplazamiento químico, se reemplaza uno de los protones del metilo en C-1 por cloro, luego se hace lo mismo para un protón en C-3. Ambos reemplazos forman la misma molécula, 1-cloropropano. Por consiguiente, los protones del metilo en C-1 son equivalentes a los de C-3.

$CH_3CH_2CH_3$	$ClCH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2Cl$
Propano	1-Cloropropano	1-Cloropropano

Si las dos estructuras producidas por el reemplazo mental de dos hidrógenos diferentes de una molécula por un grupo de prueba son las mismas, *los hidrógenos son químicamente equivalentes*. Por tanto, los seis protones metilo del propano son todos químicamente equivalentes entre sí y tienen el mismo desplazamiento químico.

El reemplazo de cualquiera de los protones metileno del propano genera 2-cloropropano. Ambos protones metileno son equivalentes. Ninguno de ellos es equivalente a cualquiera de los protones metilo.

El espectro de RMN de ^1H del propano contiene dos señales: una para los seis protones metilo equivalentes, la otra para el par de protones metileno equivalentes.

PROBLEMA 13.9

¿Cuántas señales esperaría encontrar en el espectro de RMN de ^1H de cada uno de los siguientes compuestos?

a) 1-Bromobutano
b) 1-Butanol
c) Butano
d) 1,4-Dibromobutano
e) 2,2-Dibromobutano
f) 2,2,3,3-Tetrabromobutano
g) 1,1,4-Tribromobutano
h) 1,1,1-Tribromobutano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Para probar la equivalencia del desplazamiento químico, se reemplazan los protones en C-1, C-2, C-3 y C-4 del 1-bromobutano por algún grupo de prueba como el cloro. Resultan cuatro isómeros constitucionales:

$CH_3CH_2CH_2CHBr$ (con Cl en C-1)	$CH_3CH_2CHCH_2Br$ (con Cl en C-2)	$CH_3CHCH_2CH_2Br$ (con Cl en C-3)	$ClCH_2CH_2CH_2CH_2Br$
1-Bromo-1-clorobutano	1-Bromo-2-clorobutano	1-Bromo-3-clorobutano	1-Bromo-4-clorobutano

Por tanto, se verán señales separadas para los protones en C-1, C-2, C-3 y C-4. Exceptuando cualquier superposición accidental, se espera encontrar cuatro señales en el espectro de RMN del 1-bromobutano.

La no equivalencia del desplazamiento químico puede ocurrir cuando dos ambientes son diferentes desde el punto de vista estereoquímico. Los dos protones vinílicos del 2-bromopropeno tienen desplazamientos químicos diferentes.

Br(H₃C)C=CH₂ — H trans a Br...

$$\begin{array}{ccc} Br & & H \quad \delta\ 5.3 \\ & C{=}C & \\ H_3C & & H \quad \delta\ 5.5 \end{array}$$

2-Bromopropeno

Uno de los protones vinílicos es cis al bromo; el otro es trans. Reemplazar uno de los protones vinílicos por algún grupo de prueba, por ejemplo, cloro, forma el isómero *Z* del 2-bromo-1-cloropropeno; reemplazar el otro forma el estereoisómero *E*. Las formas *E* y *Z* del 2-bromo-1-cloropropeno son diasterómeros. Los protones que producen diasterómeros al ser reemplazados por algún grupo de prueba son *diasterotópicos* (sección 7.13) y pueden tener desplazamientos químicos diferentes. Sin embargo, debido a que sus ambientes son similares, la diferencia en desplazamiento químico por lo general es pequeña, y en ocasiones sucede que dos protones diasterotópicos tienen en forma accidental el mismo desplazamiento químico. Con frecuencia es útil registrar el espectro en un espectrómetro de RMN de mayor campo para resolver señales con desplazamientos químicos similares.

PROBLEMA 13.10

¿Cuántas señales esperaría encontrar en el espectro de RMN de ^1H de cada uno de los siguientes compuestos?

a) Bromuro de vinilo
b) 1,1-Dibromoeteno
c) *cis*-1,2-Dibromoeteno
d) *trans*-1,2-Dibromoeteno
e) Bromuro de alilo
f) 2-Metil-2-buteno

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Cada protón del bromuro de vinilo es único y tiene un desplazamiento químico diferente de los otros dos. El protón menos protegido está unido al carbono que lleva el bromo. El par de protones en C-2 son diasterotópicos entre sí; uno es cis al bromo y el otro es trans al bromo. Hay tres señales de protones en el espectro de RMN del bromuro de vinilo. Sus desplazamientos químicos observados son como se indica.

Br H δ 5.7
C=C
δ 6.4 H H δ 5.8

Cuando se generan enantiómeros al reemplazar primero un protón y luego el otro por un grupo de prueba, el par de protones son *enantiotópicos* (sección 7.9). Los protones metileno en C-2 del 1-propanol, por ejemplo, son enantiotópicos.

Protones enantiotópicos
1-Propanol
(*R*)-2-Cloro-1-propanol
(*S*)-2-Cloro-1-propanol

Reemplazar uno de estos protones por cloro como grupo de prueba, forma (*R*)-2-cloro-1-propanol; reemplazar el otro, forma (*S*)-2-cloro-1-propanol. Los protones enantiotópicos tienen el mismo desplazamiento químico, sin importar la fuerza de campo del espectrómetro de RMN.

Al principio de esta sección se señaló que un espectro de RMN proporciona información estructural basada en el desplazamiento químico, el número de picos, sus áreas relativas y la multiplicidad, o desdoblamiento de los picos. Se han expuesto las primeras tres de estas características de la espectroscopia de RMN de ^1H. Ahora se expondrá el desdoblamiento de los picos para conocer la clase de información que ofrece.

Los protones enantiotópicos pueden tener desplazamientos químicos diferentes en un disolvente quiral ópticamente puro. Debido a que el disolvente acostumbrado ($CDCl_3$) que se usa en las mediciones de RMN es aquiral, este fenómeno no se observa en el trabajo rutinario.

13.7 DESDOBLAMIENTO ESPÍN-ESPÍN EN LA ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^1H

El espectro de RMN de ^1H del CH_3OCH_2CN (vea la figura 13.11) comentado en la sección anterior es relativamente simple debido a que ambas señales son **singuletes**; es decir, cada una consiste en un solo pico. Es bastante común sin embargo ver una señal para un protón particu-

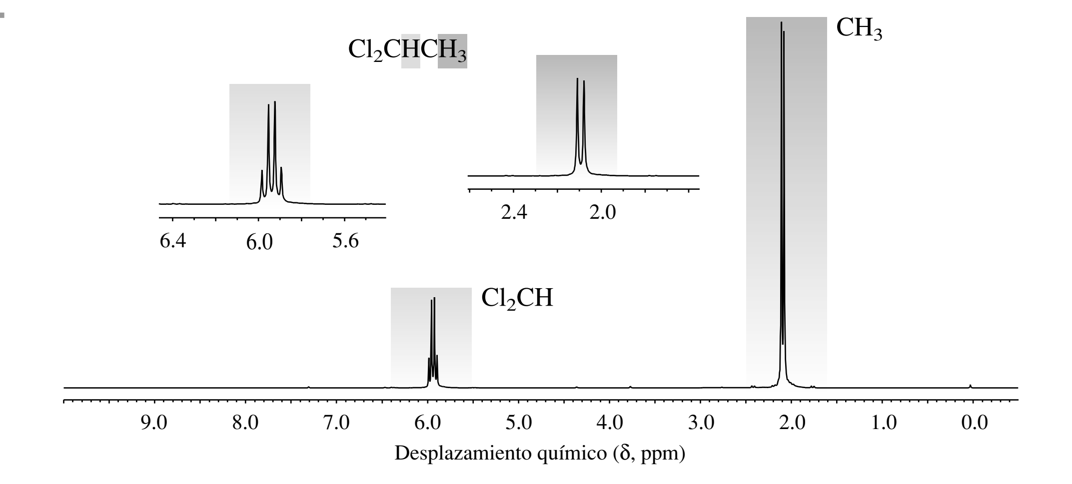


FIGURA 13.12 Espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del 1,1-dicloroetano (Cl_2CHCH_3), mostrando el protón metino como un cuarteto y los protones metilo como un doblete. Las multiplicidades de los picos se observan con más claridad en los insertos de escala expandida.

lar aparecer no como un singulete, sino como un conjunto de picos. La señal puede desdoblarse en dos picos (un **doblete**), tres picos (un **triplete**), cuatro picos (un **cuarteto**), o aun más. En la figura 13.12 se muestra el espectro de RMN de ^1H del 1,1-dicloroetano (CH_3CHCl_2), el cual se caracteriza por un doblete centrado en δ 2.1 para los protones metilo, y un cuarteto en δ 5.9 para el protón metino.

Patrones de desdoblamiento más complicados se conforman hasta una extensión de la regla "$n + 1$" y se comentarán en la sección 13.11.

El número de picos en que se desdobla la señal para un protón particular es su **multiplicidad**. Para casos simples, la regla que permite predecir el desdoblamiento en la espectroscopia de RMN de ^1H es

$$\text{Multiplicidad de la señal para } H_a = n + 1$$

donde n es igual al número de protones equivalentes que son vecinales a H_a. Dos protones son vecinales entre sí cuando están unidos a átomos adyacentes. Los protones vecinales a H_a están separados de H_a por tres enlaces. Los tres protones metilo del 1,1-dicloroetano son vecinales al protón metino y desdoblan su señal en un cuarteto. El único protón metino, a su vez, desdobla la señal de los protones metilo en un doblete.

Este protón desdobla la señal para los protones metilo en un doblete → H—C(Cl)(CH₃)—Cl

Estos tres protones desdoblan la señal para el protón metino en un cuarteto

La base física para el desdoblamiento de los picos en el 1,1-dicloroetano puede explicarse con la ayuda de la figura 13.13, en la cual se examina cómo el desplazamiento químico de los protones metilo es afectado por el espín del protón metino. Hay dos ambientes magnéticos para los protones metilo: uno en el que el momento magnético del protón metino es paralelo al

$\uparrow$ H—C(Cl)(CH₃)—Cl

B_0

$\downarrow$ H—C(Cl)(CH₃)—Cl

El espín del protón metino refuerza el B_0; es necesario un B_0 más débil para la resonancia. La señal del metilo aparece a campo más bajo.

El espín del protón metino protege los protones metilo de B_0. La señal del metilo aparece a campo más alto.

FIGURA 13.13 Los momentos magnéticos (*flechas pequeñas*) de los dos estados de espín posibles del protón metino, afectan el desplazamiento químico de los protones metilo del 1,1-dicloroetano. Cuando el momento magnético es paralelo al campo externo B_0 (*flecha grande*), se agrega al campo externo y se necesita un B_0 más pequeño para la resonancia. Cuando es antiparalelo al campo externo, se sustrae de él y protege los protones metilo.

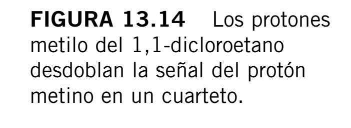
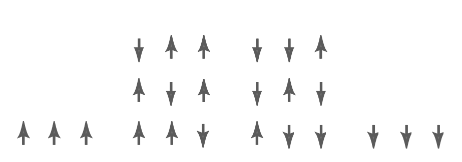
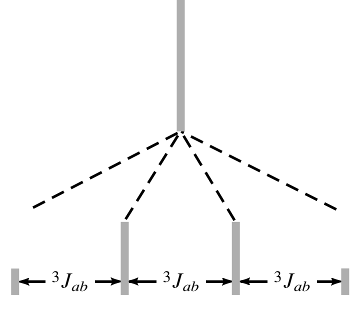


FIGURA 13.14 Los protones metilo del 1,1-dicloroetano desdoblan la señal del protón metino en un cuarteto.



Hay ocho combinaciones posibles de los espines nucleares de los tres protones metilo en CH_3CHCl_2.



Estas ocho combinaciones ocasionan que la señal del protón $CHCl_2$ se desdoble en un cuarteto, en el cual las intensidades de los picos están en la razón de 1:3:3:1.

campo aplicado, y el otro en el que es antiparalelo a él. Cuando el momento magnético del protón metino es paralelo al campo aplicado, lo refuerza. Esto disminuye la protección de los protones metilo y ocasiona que su señal aparezca con una fuerza de campo ligeramente menor. A la inversa, cuando el momento magnético del protón metino es antiparalelo al campo aplicado, se opone a él y aumenta la protección de los protones metilo. En lugar de un solo pico para los protones metilo, hay dos de aproximadamente igual intensidad: uno a campo ligeramente superior al desplazamiento químico "verdadero"; el otro, a campo ligeramente menor.

Pasando ahora al protón metino, su señal se desdobla en un cuarteto por los protones metilo. La misma clase de análisis se aplica aquí y se esboza en la figura 13.14. El protón metino "ve" ocho combinaciones diferentes para los espines nucleares de los protones metilo. En una combinación, los momentos magnéticos de los tres protones metilo refuerzan el campo aplicado. En el otro extremo, los momentos magnéticos de los tres protones metilo se oponen al campo aplicado. Hay tres combinaciones en las que los momentos magnéticos de dos protones metilo refuerzan el campo aplicado, mientras uno se opone a él. Por último, hay tres combinaciones en las que los momentos magnéticos de dos protones metilo se oponen al campo aplicado y uno lo refuerza. Estas ocho combinaciones posibles dan origen a cuatro picos distintos para el protón metino, con una razón de intensidades de 1:3:3:1.

Se describe el desdoblamiento observado de las señales de RMN como **desdoblamiento espín-espín** y la base física como un **acoplamiento espín-espín**. Tiene su origen en la comunicación de la información de los espines nucleares por medio de los electrones en los enlaces que intervienen entre los núcleos. Su efecto es mayor cuando el número de enlaces es pequeño. Los protones vecinales están separados por tres enlaces, y el acoplamiento entre protones vecinales, como en el 1,1-dicloroetano, se llama **acoplamiento a tres enlaces** o **acoplamiento vecinal**. Los acoplamientos a cuatro enlaces son más débiles y por lo normal son observables.

Una característica muy importante del desdoblamiento espín-espín es que los protones que tienen el mismo desplazamiento químico no desdoblan su señal entre sí. El etano, por ejemplo, sólo muestra un pico afilado único en su espectro de RMN. Aun cuando hay una relación vecinal entre los protones de un grupo metilo y los del otro, no desdoblan la señal entre sí porque son equivalentes.

PROBLEMA 13.11

Describa la apariencia del espectro de RMN de ^{1}H de cada uno de los siguientes compuestos. ¿Cuántas señales esperaría encontrar, y en cuántos picos se desdoblaría cada señal?

a) 1,2-Dicloroetano
b) 1,1,1-Tricloroetano
c) 1,1,2-Tricloroetano
d) 1,2,2-Tricloropropano
e) 1,1,1,2-Tetracloropropano

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Todos los protones del 1,2-dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$) son químicamente equivalentes y tienen el mismo desplazamiento químico. Los protones que tienen el mismo desplazamiento químico no desdoblan la señal entre sí, y por tanto el espectro de RMN del 1,2-dicloroetano consiste en un solo pico afilado.

El acoplamiento de los espines nucleares requiere que los núcleos desdoblen la señal entre sí por igual. La separación entre las dos mitades del doblete del metilo en el 1,1-dicloroetano es igual a la separación entre cualquiera de dos picos adyacentes del cuarteto del metino. El grado en que dos núcleos se acoplan está dado por la **constante de acoplamiento *J***, y en casos simples es igual a la separación entre líneas adyacentes de la señal de un protón particular. La constante de acoplamiento a tres enlaces $^3J_{ab}$ en el 1,1-dicloroetano tiene un valor de 7 Hz. *El tamaño de la constante de acoplamiento es independiente de la fuerza del campo*; la separación entre picos adyacentes en el 1,1-dicloroetano es 7 Hz, sin considerar si el espectro se registra a 200 MHz o 500 MHz.

13.8 PATRONES DE DESDOBLAMIENTO: EL GRUPO ETILO

A primera vista, el desdoblamiento parece complicar la interpretación de los espectros de RMN. De hecho, facilita la determinación de la estructura debido a que proporciona información adicional. Indica cuántos protones son vecinales al protón responsable de una señal particular. Con práctica, se aprende a distinguir patrones de picos característicos, asociándolos con tipos estructurales particulares. Uno de los más comunes de estos patrones es el del grupo etilo, representado en el espectro de RMN del bromuro de etilo en la figura 13.15.

En compuestos del tipo CH_3CH_2X, en especial donde X es un átomo o grupo electronegativo, como el bromo en el bromuro de etilo, el grupo etilo aparece como un *patrón triplete-cuarteto*. La señal para los protones metileno se desdobla en un cuarteto al acoplarse con los tres protones metilo. La señal para los protones metilo es un triplete debido al acoplamiento vecinal con los dos protones del grupo metileno adyacente.

$Br—CH_2—CH_3$

Estos dos protones desdoblan la señal del metilo en un triplete

Estos tres protones desdoblan la señal del metileno en un cuarteto

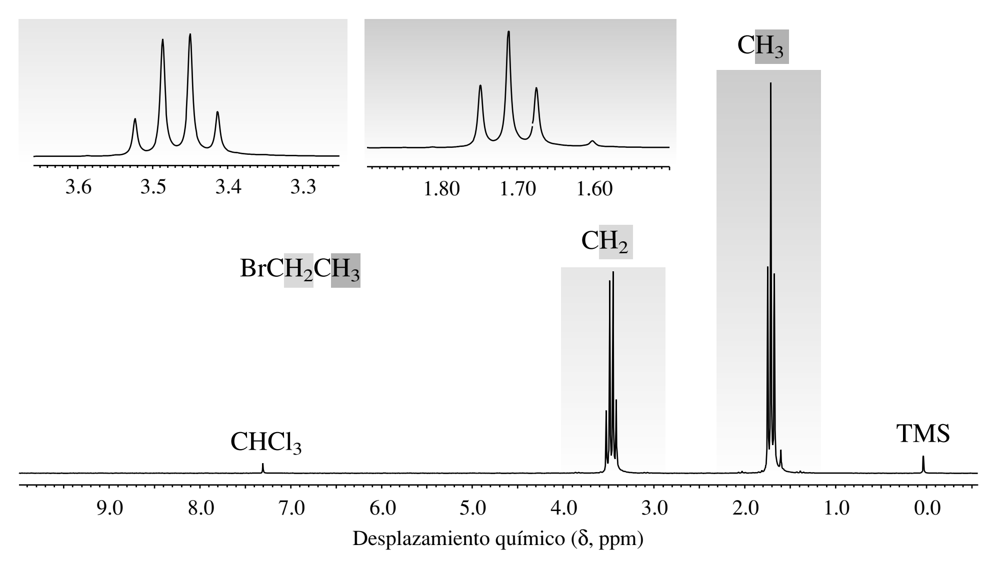
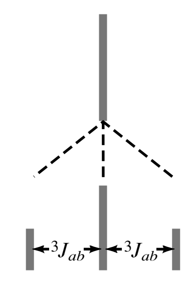


FIGURA 13.15 El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del bromuro de etilo ($BrCH_2CH_3$), mostrando el patrón triplete-cuarteto característico de un grupo etilo. El pico pequeño a δ 1.6 es una impureza.

Se comentó en la sección anterior por qué los grupos metilo desdoblan las señales de protones vecinales en un cuarteto. El desdoblamiento por un grupo metileno forma un triplete que corresponde a las combinaciones de espines mostradas en la figura 13.16 para el bromuro de etilo. Las intensidades relativas de los picos de este triplete son 1:2:1.

Hay cuatro combinaciones posibles de los espines nucleares de los dos protones metileno del CH_3CH_2Br.



Estas cuatro combinaciones ocasionan que la señal de los protones CH_3 se desdoblen en un triplete, en el cual las intensidades de los picos están en la razón 1:2:1.

FIGURA 13.16 Los protones metileno del bromuro de etilo desdoblan la señal de los protones metilo en un triplete.

PROBLEMA 13.12

Describa la apariencia del espectro de RMN de ^1H de cada uno de los siguientes compuestos. ¿Cuántas señales esperaría encontrar, y en cuántos picos se desdoblaría cada señal?

a) $ClCH_2OCH_2CH_3$
b) $CH_3CH_2OCH_3$
c) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$
d) *p*-Dietilbenceno
e) $ClCH_2CH_2OCH_2CH_3$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Junto con el patrón triplete-cuarteto del grupo etilo, el espectro de RMN de este compuesto contendrá un singulete para los dos protones del grupo clorometilo.

$ClCH_2—O—CH_2—CH_3$

Singulete; no hay protones vecinales a éstos; por consiguiente, no hay desdoblamiento

Se desdobla en un cuarteto por los tres protones del grupo metilo

Se desdobla en un triplete por los dos protones del grupo metileno adyacente

En la tabla 13.2 se resumen los patrones de desdoblamiento y las intensidades de los pico esperadas para el acoplamiento con diferente número de protones.

13.9 PATRONES DE DESDOBLAMIENTO: EL GRUPO ISOPROPILO

El espectro de RMN del cloruro de isopropilo (figura 13.17) ilustra la apariencia de un grupo isopropilo. La señal para los seis protones metilo equivalentes en δ 1.5 se desdobla en un doblete por el protón de la unidad H—C—Cl. A su vez, la señal del protón H—C—Cl en δ 4.2 se desdobla en un septeto por los seis protones metilo. Un patrón *doblete-septeto* es característico de un grupo isopropilo.

Este protón desdobla la señal de los protones metilo en un doblete → H, C, Cl, CH_3, CH_3 ← Estos seis protones desdoblan la señal del metino en un septeto

TABLA 13.2 Patrones de desdoblamiento de multipletes comunes

Número de protones con los que se acopla igualmente el núcleo	Apariencia del multiplete	Intensidades de las líneas en el multiplete
1	Doblete	1:1
2	Triplete	1:2:1
3	Cuarteto	1:3:3:1
4	Penteto	1:4:6:4:1
5	Sexteto	1:5:10:10:5:1
6	Septeto	1:6:15:20:15:6:1

Las intensidades corresponden a los coeficientes de una expansión binomial (triángulo de Pascal).

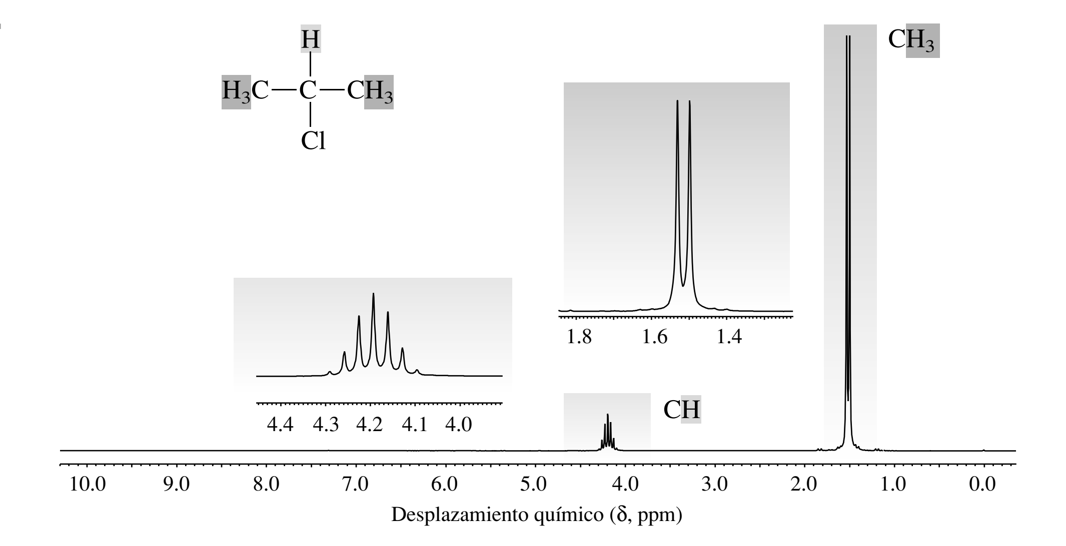


FIGURA 13.17 El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del cloruro de isopropilo, mostrando el patrón doblete-septeto de un grupo isopropilo.

13.10 PATRONES DE DESDOBLAMIENTO: PARES DE DOBLETES

Con frecuencia se observan patrones de desdoblamiento en los que las intensidades de los picos individuales no corresponden a las que se muestran en la tabla 13.2, sino que están distorsionadas, las señales para protones acoplados se "inclinan" unas hacia las otras. Esta inclinación es un fenómeno general, pero se ilustra con más facilidad para el caso de dos protones vecinales no equivalentes en la figura 13.18.

$$\begin{array}{ccccc} & X & & Y & \\ & | & & | & \\ W— & C & — & C & —Z \\ & | & & | & \\ & H_1 & & H_2 & \end{array}$$

La apariencia del patrón de desdoblamiento de los protones 1 y 2 depende de su constante de acoplamiento J y de la diferencia del desplazamiento químico $\Delta\nu$ entre ellos. Cuando la razón $\Delta\nu/J$ es grande, se observan dos dobletes 1:1 simétricos. Se hace referencia a esto como el caso "AX", usando dos letras que están alejadas en el alfabeto para representar señales muy ale-

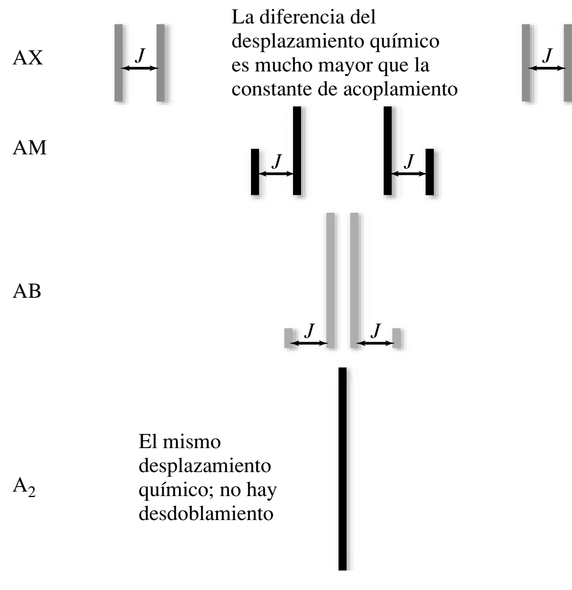


FIGURA 13.18 La apariencia del patrón de desdoblamiento de dos protones acoplados depende de su constante de acoplamiento J y de la diferencia del desplazamiento químico $\Delta\nu$ entre ellos. A medida que disminuye la razón $\Delta\nu/J$, los dobletes se distorsionan cada vez más. Cuando los dos protones tienen el mismo desplazamiento químico, no se observa desdoblamiento.

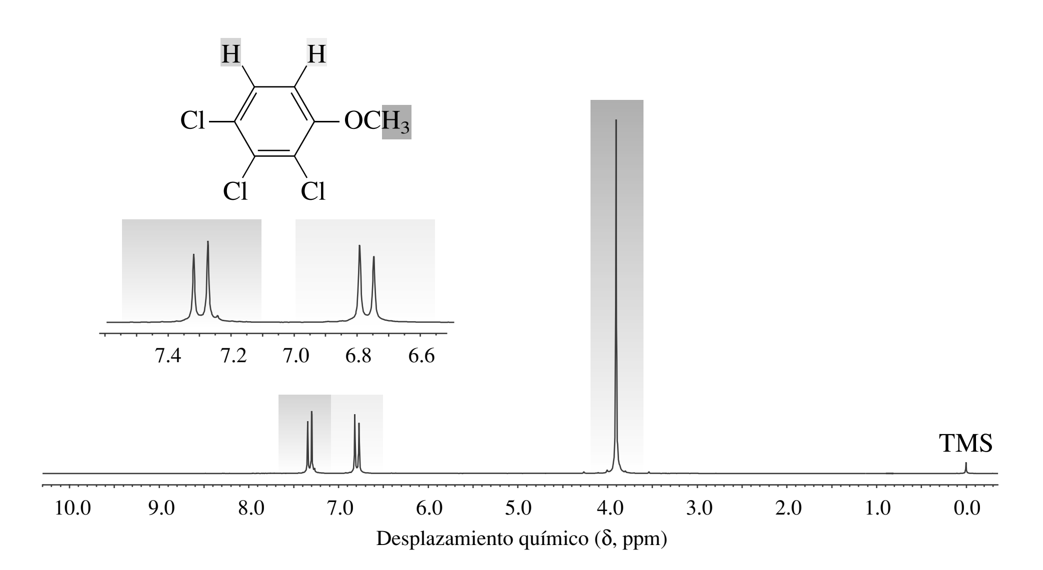


FIGURA 13.19 El espectro de RMN de ^{1}H a 200 MHz del 2,3,4-tricloroanisol, mostrando el desdoblamiento de los protones del anillo en un par de dobletes que se "inclinan" unos hacia los otros.

jadas entre sí en el espectro. Mantener la constante de acoplamiento igual mientras se reduce $\Delta\nu$ conduce a una disminución en la intensidad de los dos picos exteriores con un incremento simultáneo de los dos interiores a medida que progresa de AX, pasando por AM, hasta AB. En el extremo (A_2), los dos protones tienen el mismo desplazamiento químico, las líneas exteriores han desaparecido y no se observa desdoblamiento. Debido a su apariencia, es fácil interpretar erróneamente un patrón AB o AM como un cuarteto, en lugar del par de dobletes sesgados que es en realidad.

Un doblete de dobletes sesgado es visible con claridad en el espectro de RMN de ^{1}H del 2,3,4-tricloroanisol (figura 13.19). Además del singulete en δ 3.9 para los protones del grupo —OCH_3, se ven dobletes en δ 6.8 y δ 7.3 para los dos protones del anillo aromático.

Doblete δ 7.3 → H; Doblete δ 6.8 → H; OCH_3 ← Singulete δ 3.9; Cl, Cl, Cl

2,3,4-Tricloroanisol

Un patrón similar puede ocurrir con protones *geminales* (protones unidos al mismo carbono). Los protones geminales están separados por dos enlaces, y el acoplamiento geminal se conoce como *acoplamiento a dos enlaces* (^2J) en la misma forma que el acoplamiento vecinal se conoce como *acoplamiento a tres enlaces* (^3J). Un ejemplo de acoplamiento geminal lo proporciona el compuesto 1-ciano-1-cloroeteno, en el cual los dos hidrógenos aparecen como un par de dobletes. El desdoblamiento de cada doblete es de 2 Hz.

Los protones del 1-ciano-1-cloroeteno son *diasterotópicos* (sección 13.6). No son equivalentes y tienen desplazamientos químicos diferentes. Se recordará que el desdoblamiento sólo puede ocurrir entre protones que tienen desplazamientos químicos diferentes.

$^2J = 2$ Hz {Doblete → H, Doblete → H} $H_2C{=}C(Cl)CN$

1-Ciano-1-cloroeteno

El desdoblamiento debido al acoplamiento geminal sólo se observa en grupos CH_2 y sólo cuando los dos protones tienen desplazamientos químicos diferentes. Los tres protones de un grupo metilo (CH_3) son equivalentes y no pueden la señal entre sí y, por supuesto, no hay protones geminales a un protón metino único (CH).

13.11 PATRONES COMPLEJOS DE DESDOBLAMIENTO

Todos los casos que se han expuesto hasta ahora han implicado el desdoblamiento de la señal de un protón por acoplamiento con otros protones que son equivalentes entre sí. En efecto, se ha planteado la regla del desdoblamiento en función de la multiplicidad de una señal como igual a $n + 1$, donde n es igual al número de protones equivalentes, con los cuales se acopla el protón que da la señal. ¿Qué pasa si todos los protones vecinales *no* son equivalentes?

En la figura 13.20*a* se muestra la señal para el protón marcado $ArC\mathbf{H}_a{=}CH_2$ del *m*-nitroestireno, el cual aparece como un conjunto de cuatro picos en el intervalo δ 6.7 a 6.9. Estos cuatro picos son de hecho un “doblete de dobletes”. El protón en cuestión está *acoplado desigualmente* con los dos protones al final del vinilo lateral. El tamaño de la constante de acoplamiento vecinal de los protones trans entre sí en un enlace doble, por lo normal es más grande que entre los protones cis. En este caso la constante de acoplamiento trans es de 16 Hz y la constante de acoplamiento cis es de 12 Hz. Por tanto, como se muestra en la figura 13.20*b*, la señal está desdoblada en un doblete con un espaciamiento de 16 Hz por un protón vecinal, y cada línea de este doblete está desdoblada entonces en otro doblete con un espaciamiento de 12 Hz.

Será muy útil construir un diagrama de desdoblamiento similar al de la figura 13.20 para el caso en que las constantes de acoplamiento **H**—C═C—**H** cis y trans sean iguales. Bajo esas circunstancias, el patrón de cuatro líneas se simplifica a un triplete, como debe de ser para un protón igualmente acoplado con dos protones vecinales.

La “regla $n + 1$” deberá enmendarse para leerse: *Cuando un protón* H_a *se acopla con* H_b, H_c, H_d, *etc.*, *y* $J_{ab} \neq J_{ac} \neq J_{ad}$, *etc.*, *la señal original para* H_a *se desdobla en* $n + 1$ *picos por n protones* H_b, *cada una de estas líneas se desdobla además en* $n + 1$ *picos por n protones* H_c *y cada una de éstas en* $n + 1$ *líneas por n protones* H_d, *y así en forma sucesiva*. Tenga en cuenta que debido a la superposición de picos, el número de líneas observadas en realidad puede ser menor que lo esperado con base en la regla de desdoblamiento.

PROBLEMA 13.13

Describa el patrón de desdoblamiento esperado para el protón en

a) C-2 en (*Z*)-1,3-dicloropropeno

b) C-2 en $CH_3\underset{|}{\overset{}{C}}HCH{=}O$ ($CH_3CH(Br)CHO$)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La señal del protón en C-2 se desdobla en un doblete por acoplamiento con el protón cis a él en el enlace doble, y cada línea de este doblete se desdobla en un triplete por los dos protones del grupo CH_2Cl.

Este protón desdobla la señal para el protón en C-2 en un doblete → H (en C-1)

El protón en C-2 aparece como un doblete de tripletes → H (en C-2)

Cl—C_1═C_2—CH_2Cl

Estos protones desdoblan la señal para el protón en C-2 en un triplete → CH_2Cl

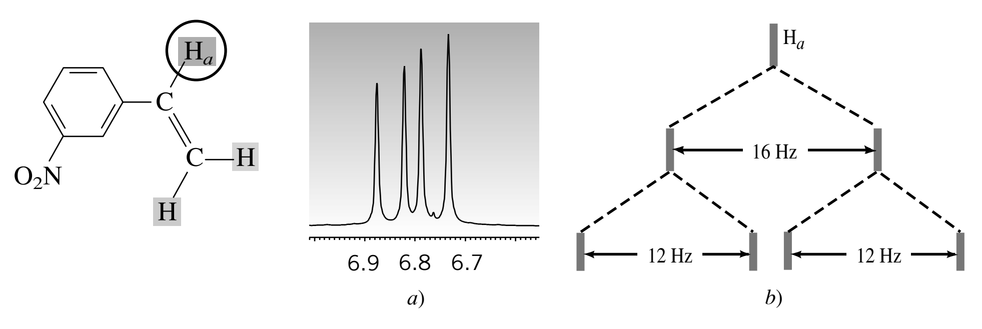


FIGURA 13.20 Desdoblamiento de una señal en un doblete de dobletes por acoplamiento desigual con dos protones vecinales. *a*) Apariencia de la señal para el protón marcado H_a en el *m*-nitroestireno como un conjunto de cuatro picos. *b*) Origen de estos cuatro picos por el desdoblamiento sucesivo de la señal para H_a.

13.12 ESPECTROS DE RMN DE ^1H DE ALCOHOLES

El protón —OH de un alcohol primario RCH_2OH es vecinal a dos protones, y se esperaría que su señal se desdoblara en un triplete. Bajo ciertas condiciones se observa el desdoblamiento de la señal de los protones de los alcoholes, pero por lo general no es así. En la figura 13.21 se presenta el espectro de RMN del alcohol bencílico, mostrando los protones metileno e hidroxilo como singuletes a δ 4.7 y 2.5, respectivamente. (Los protones aromáticos también aparecen como un singulete, pero esto se debe a que accidentalmente todos tienen el mismo desplazamiento químico y por tanto no pueden desdoblarse entre sí.)

La causa de que el desdoblamiento del protón hidroxilo de un alcohol no se observe es que está implicado en reacciones rápidas de intercambio con otras moléculas del alcohol. La transferencia de un protón de un oxígeno de una molécula de alcohol al oxígeno de otra, es bastante rápida y efectivamente lo *desacopla* de otros protones en la molécula. Los factores que hacen más lento este intercambio de protones OH, como diluir la solución, disminuir la temperatura o aumentar el impedimento en torno al grupo OH, pueden ocasionar desdoblamiento por resonancia del hidroxilo.

PROBLEMA 13.14

Puede observarse el desdoblamiento de protones hidroxilo cuando el disolvente en el que se está registrando el espectro es dimetil sulfóxido (DMSO), debido a que el enlace del hidrógeno con el oxígeno de $(CH_3)_2\overset{+}{S}—\ddot{O}:^-$ disminuye la velocidad del intercambio de protones entre grupos —OH. Explique cómo se podría usar este hecho para distinguir entre alcoholes primarios, secundarios y terciarios.

El desplazamiento químico del protón hidroxilo es variable, con un intervalo de δ 0.5 a 5, según sean el disolvente, la temperatura a la que es registrado el espectro y la concentración de la solución. El protón del alcohol se desplaza a campo más bajo en soluciones más concentradas.

Una forma fácil de verificar que una señal particular pertenece a un protón hidroxilo es agregar D_2O. El protón hidroxilo es reemplazado por el deuterio de acuerdo con la ecuación:

$$RCH_2OH + D_2O \rightleftharpoons RCH_2OD + DOH$$

El deuterio no da una señal bajo las condiciones de espectroscopia de RMN de ^1H. Por tanto, el reemplazo de un protón hidroxilo por deuterio conduce a la desaparición del pico OH del alcohol. Los protones unidos a nitrógeno y a azufre también experimentan intercambio con D_2O. Aquellos unidos a carbono por lo normal no lo experimentan, lo cual hace de ésta una técnica útil para asignar las resonancias protónica de los grupos OH, NH y SH.

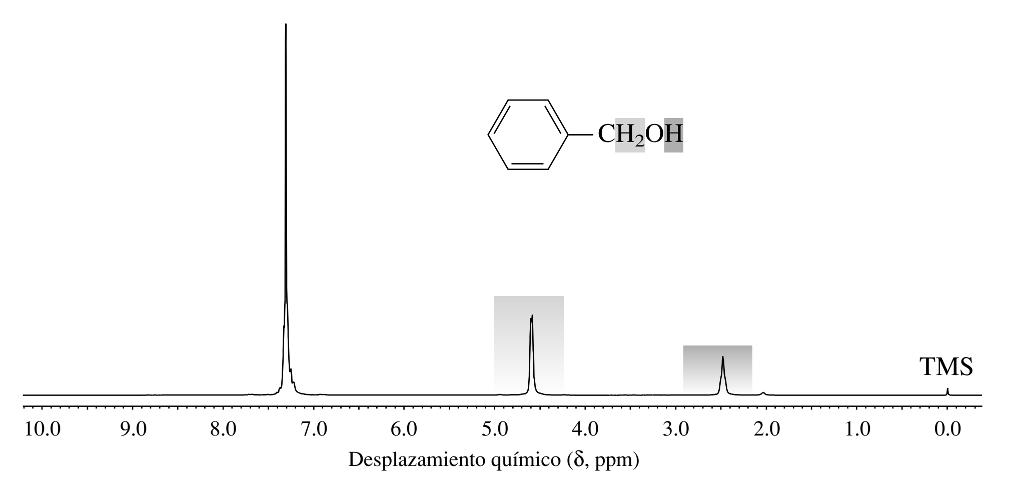


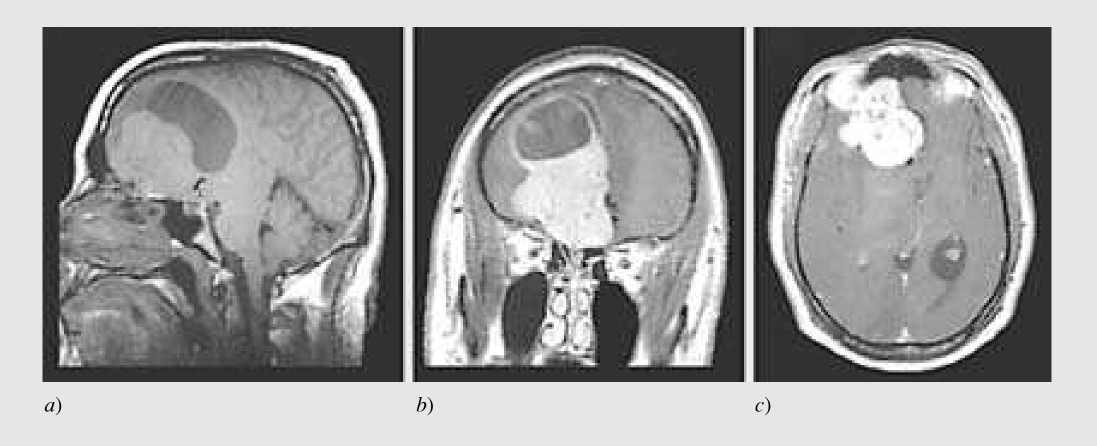
FIGURA 13.21 El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del alcohol bencílico. El protón hidroxilo y los protones metileno son vecinales, pero no se desdoblan entre sí debido al intercambio intermolecular rápido de protones hidroxilo.

Imagen por resonancia magnética (IRM)

No sucede con frecuencia que alguien llegue a la sala de emergencias sólo por un dolor de cabeza y cuando el personal médico se entera de que esta persona debe presentarse en el tribunal al día siguiente para escuchar sentencia, piensa que no puede haber nada malo en él en absoluto. Lo hay.

El comportamiento del hombre hacia el personal médico pronto los convenció de que debía ser admitido, permanecer ahí toda la noche y ser atendido por un neurólogo al día siguiente. Después de un examen preliminar, se le hace un estudio de imagen por resonancia magnética, o IRM, el cual revela un tumor cerebral, que se muestra en la figura 13.22. El tumor se localiza en la corteza frontal derecha, una porción del cerebro implicada en el control del comportamiento impulsivo.

El hombre se había comportado en forma normal hasta una edad mediana; luego su personalidad experimentó cambios significativos, que incluían ciertos comportamientos impulsivos y tendencias criminales. Estos comportamientos, al igual que otros, no los había podido controlar con fármacos u orientación. Aun cuando había obtenido un grado de maestría, el hombre se desempeñaba mal en algunas pruebas mentales simples y era incapaz de dibujar la carátula de un reloj o escribir un enunciado coherente.



a) *b*) *c*)

FIGURA 13.22 Exámenes de IRM de un tumor cerebral en la corteza prefrontal. El tumor está en el hemisferio derecho. Las vistas de contraste mejorado (*b* y *c*) distinguen entre el tumor (blanco brillante) y un gran quiste acompañante (óvalo gris con contorno blanco en *b*). El tumor en sí comienza justo más allá de la nariz (sombra negra en la parte superior de *c*). *a*) Vista sagital (paciente viendo a la izquierda, cabeza en perfil). *b*) Vista coronal (vista desde arriba de la cabeza). *c*) Vista axial (sección diagonal desde la parte superior de la cabeza). (Imágenes usadas, con autorización, de J. M. Burns, R. H. Swerdlow: "Right orbitofrontal tumor with pedophilia symptom and constructional apraxia sign". *Archives of Neurology*, vol. 60:437-440; 2003. © Derechos reservados, American Medical Association.)

(*continúa*)

13.13 RMN Y CONFORMACIONES

Ahora se sabe, por el capítulo 3, que los protones en el ciclohexano existen en dos ambientes diferentes: axial y ecuatorial. El espectro de RMN del ciclohexano, sin embargo, sólo muestra un pico afilado único a δ 1.4. Todos los protones del ciclohexano parecen ser equivalentes en el espectro de RMN. ¿Por qué?

La respuesta se relaciona con la velocidad muy rápida de interconversión del anillo en el ciclohexano.

H_x H_y $\rightleftharpoons$ H_x H_y

La RMN es demasiado lenta para "mostrar" las conformaciones individuales del ciclohexano, pero muestra en cambio el ambiente *promedio* de los protones. Debido a que la interconversión silla-silla en el ciclohexano convierte cada protón axial en uno ecuatorial y viceversa, los ambien-

(continuación)

Una vez encontrado el tumor, se extirpó quirúrgicamente. La capacidad del hombre para contener sus impulsos se restableció, sus habilidades mentales, gráficas y de escritura mejoraron hasta el nivel normal, y terminó con éxito un programa de rehabilitación. Sin embargo, más o menos un año después, regresaron los dolores de cabeza y algunos de los comportamientos anteriores. Cuando una nueva IRM mostró que el tumor había crecido de nuevo, fue extirpado y de nuevo desaparecieron los síntomas.

En un momento decisivo en la vida de este hombre, una IRM hizo toda la diferencia. La IRM es RMN. La palabra *nuclear* está ausente del nombre para evitar confusión con la medicina nuclear, la cual implica isótopos radiactivos. La IRM no es invasiva, no requiere agentes de imagen o de contraste, y es menos perjudicial que los rayos X. Desde que se obtuvo con éxito la primera IRM de una criatura viva, una almeja, a principios de la década de 1970, la IRM se ha convertido en una herramienta estándar de diagnóstico. Dos de los primeros que la desarrollaron, Paul Lauterbur (Universidad de Illinois) y Peter Mansfield (Universidad de Nottingham), fueron reconocidos con el premio Nobel de fisiología o medicina en 2003.

Un explorador de IRM es una máquina de RMN lo bastante grande para alojar a un ser humano, tiene un imán potente, opera en un modo con TF por pulsos y detecta protones, por lo general los protones en el agua y, en menor grado, en los lípidos. Sus principios son los mismos que los de la espectroscopia RMN-TF convencional pero, debido a que la meta es diferente, la forma en que se recolectan y analizan los datos difiere también. Algunas características clave de la IRM incluyen:

1. Se usa un pulso selectivo a fin de excitar los protones en una porción particular del objeto del que se va a obtener la imagen.
2. A diferencia de la RMN convencional, el campo magnético en la IRM no es uniforme. Se aplica un gradiente lineal además del campo estático de modo que la fuerza del campo varía como una función de la posición en el objeto, pero se conoce con precisión. Debido a que la frecuencia de la señal de un protón es directamente proporcional a la fuerza del campo magnético aplicado, la frecuencia de resonancia medida se relaciona en forma lineal con la posición en el gradiente del campo magnético.
3. Mediante un programa de cómputo se lleva a cabo la tarea esencial de reconstruir la imagen bidimensional (2D) o tridimensional (3D) a partir de las señales de RMN. Los datos por lo general se presentan como una serie de secciones a través del objeto del que se obtiene la imagen. En la figura 13.22 se muestran tres vistas diferentes de un tumor con diferentes orientaciones de las secciones.
4. La intensidad de la señal, su luminosidad u oscuridad en la imagen, depende de la concentración y **tiempo de relajación del espín** de los diversos protones. El tiempo de relajación del espín es el requerido para que la magnetización perturbada asociada con un protón regrese a su valor de equilibrio. El tiempo de relajación es bastante sensible al ambiente y es diferente para el agua en la sangre y en diversos tejidos.

Continúan apareciendo nuevas aplicaciones de la resonancia magnética nuclear en las ciencias biomédicas. La IRM funcional (IRMf) es una ramificación de la IRM. A diferencia de la IRM, la cual se usa para el diagnóstico en un escenario clínico, la IRMf es una herramienta de investigación que detecta regiones del cerebro que responden en forma activa a estímulos. El aumento en la actividad cerebral es acompañada por un aumento en el flujo sanguíneo a la región implicada. Esto altera la proporción de hemoglobina oxigenada en relación con su contraparte no oxigenada. Debido a que las dos hemoglobinas tienen propiedades magnéticas diferentes, los tiempos de relajación del espín nuclear de los protones del agua son afectados y pueden ser estudiados por IRM. En el breve tiempo transcurrido desde su desarrollo, la IRMf se ha usado con éxito para estudiar la memoria y la cognición en relación con la actividad cerebral.

tes promedio de todos los protones son iguales. Se observa un solo pico que tiene un desplazamiento químico a medio camino entre los desplazamientos químicos verdaderos de los protones axiales y ecuatoriales.

La velocidad de interconversión del anillo puede disminuirse al bajar la temperatura. A temperaturas del orden de $-100°C$, se ven señales separadas para los protones axiales y ecuatoriales del ciclohexano.

13.14 ESPECTROSCOPIA DE RMN DE ^{13}C

Se señaló en la sección 13.3 que tanto el ^{1}H como el ^{13}C son núcleos que pueden proporcionar información estructural útil cuando se estudian por RMN. Aunque un espectro de RMN de ^{1}H ayuda a inferir mucho sobre el esqueleto de carbonos de una molécula, un espectro de RMN de ^{13}C tiene la ventaja obvia de investigar el esqueleto de carbonos en forma directa. La espectroscopia de RMN de ^{13}C es análoga a la RMN de ^{1}H en que el número de señales informa sobre el número de clases de carbonos diferentes, y sus desplazamientos químicos se relacionan con ambientes químicos particulares.

Sin embargo, a diferencia del ^1H, el cual es el más abundante de los isótopos de hidrógeno (99.985%), sólo 1.1% de los átomos de carbono en una muestra son ^{13}C. Es más, la intensidad de la señal producida por los núcleos de ^{13}C es mucho más débil que la señal producida por el mismo número de núcleos ^1H. A fin de que la RMN de ^{13}C sea una técnica útil en la determinación de la estructura, se requiere un gran incremento en la razón señal-ruido. La RMN-TF por pulsos lo proporciona, y su desarrollo fue el avance crítico que condujo a que la RMN de ^{13}C se convirtiera en la herramienta rutinaria que es en la actualidad.

Para dar una orientación acerca de la información que proporciona la RMN de ^{13}C, se compararán los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C del 1-cloropentano (figuras 13.23*a* y 13.23*b*, respectivamente). El espectro de RMN de ^1H muestra tripletes razonablemente bien definidos para los protones de los grupos CH_3 y CH_2Cl (δ 0.9 y 3.55, respectivamente). Sin embargo, las señales para los seis protones CH_2 en C-2, C-3 y C-4 del $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ aparecen como dos multipletes no resueltos en δ 1.4 y 1.8.

El espectro de RMN de ^{13}C, por otra parte, es muy simple: *se observa un pico distinto separado para cada carbono*.

Observe, asimismo, lo bien separadas que están estas señales de ^{13}C: abarcan un intervalo de más de 30 ppm, comparadas con menos de 3 ppm para las señales de los protones del mismo compuesto. En general, el espectro para las señales de los protones en las moléculas orgánicas es de alrededor de 12 ppm; los desplazamientos químicos de ^{13}C abarcan un intervalo de más de 200 ppm. La mayor extensión de los desplazamientos químicos de ^{13}C facilita la interpretación de los espectros.

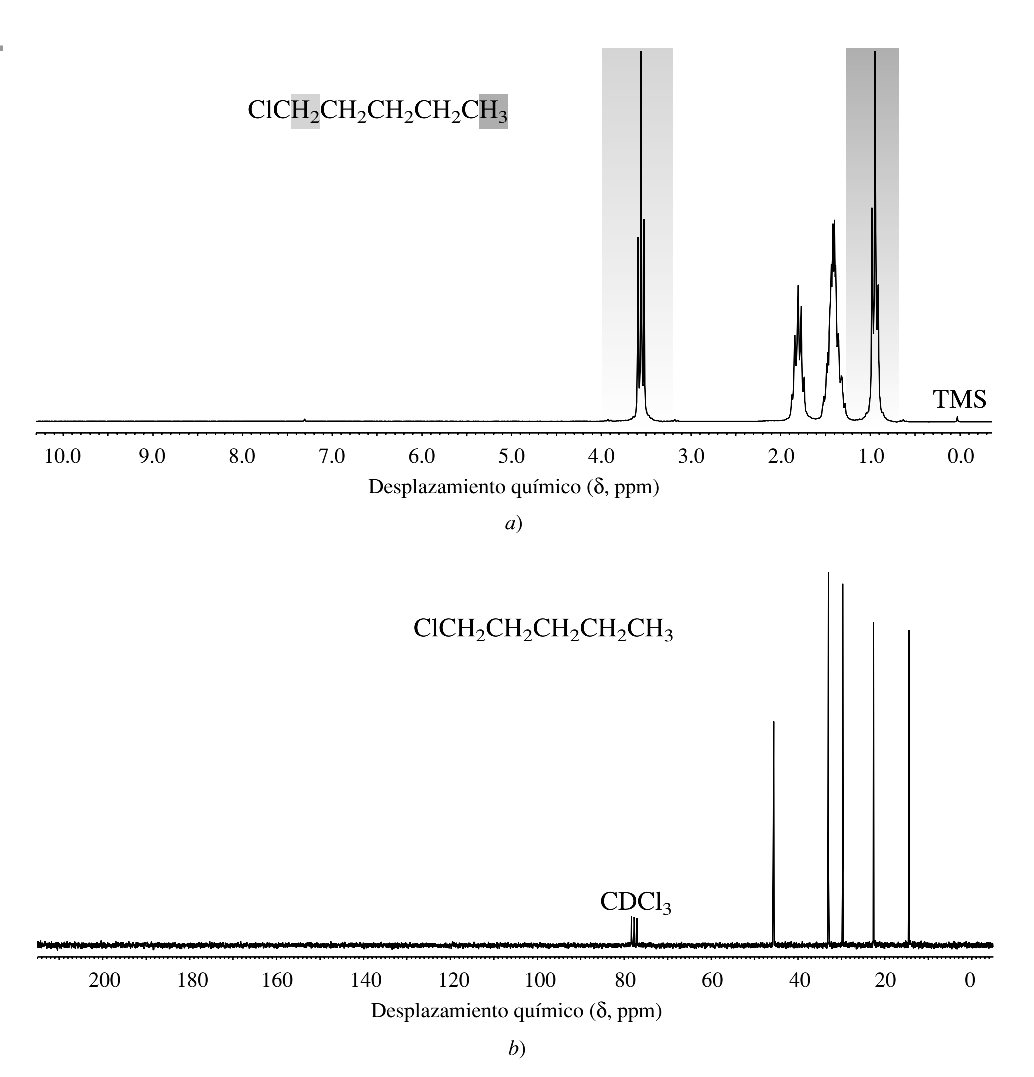


FIGURA 13.23 *a*) El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz y *b*) el espectro de RMN de ^{13}C del 1-cloropentano.

PROBLEMA 13.15

¿Cuántas señales esperaría ver en el espectro de RMN de ^{13}C de cada uno de los siguientes compuestos?

a) Propilbenceno
b) Isopropilbenceno
c) 1,2,3-Trimetilbenceno
d) 1,2,4-Trimetilbenceno
e) 1,3,5-Trimetilbenceno

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Los dos carbonos del anillo que son orto al sustituyente propilo son equivalentes y por tanto deben tener el mismo desplazamiento químico. Del mismo modo, los dos carbonos del anillo que son meta al grupo propilo, son equivalentes entre sí. El átomo de carbono para al sustituyente es único, como lo es el carbono que lleva al sustituyente. Por tanto, habrá cuatro señales para los carbonos del anillo, designadas *w*, *x*, *y* y *z* en la fórmula estructural. Estas cuatro señales para los carbonos del anillo se agregan a las de los tres carbonos no equivalentes del grupo propilo, produciendo un total de siete señales.

x y
w z $-CH_2CH_2CH_3$
x y

Propilbenceno

13.15 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C

Del mismo modo en que los desplazamientos químicos en la RMN de ^{1}H se miden en relación con los *protones* del tetrametilsilano, los desplazamientos químicos en la RMN de ^{13}C se miden en relación con los *carbonos* del tetrametilsilano. En la tabla 13.3 se listan los intervalos de desplazamiento químico típicos para algunos tipos representativos de átomos de carbono.

En general, los factores que más afectan a los desplazamientos químicos del ^{13}C son

1. La electronegatividad de los grupos unidos al carbono
2. La hibridación del carbono

TABLA 13.3 Desplazamientos químicos de carbonos representativos

Tipo de carbono	Desplazamiento químico (δ) ppm*	Tipo de carbono	Desplazamiento químico (δ) ppm*
Hidrocarburos		**Carbonos sustituidos funcionalmente**	
RCH_3	0 a 35	RCH_2Br	20 a 40
R_2CH_2	15 a 40	RCH_2Cl	25 a 50
R_3CH	25 a 50	RCH_2NH_2	35 a 50
R_4C	30 a 40	RCH_2OH y RCH_2OR	50 a 65
$RC\equiv CR$	65 a 90	$RC\equiv N$	110 a 125
$R_2C=CR_2$	100 a 150	$RC(=O)OH$ y $RC(=O)OR$	160 a 185
(anillo bencénico)	110 a 175	$RC(=O)H$ y $RC(=O)R$	190 a 220

*Valores aproximados en relación con el tetrametilsilano.

Efectos de la electronegatividad. Los sustituyentes electronegativos afectan a los desplazamientos químicos del ^{13}C en la misma forma en que afectan a los desplazamientos químicos del ^{1}H, retirando electrones. Para la RMN de ^{1}H se recordará que debido a que el carbono es más electronegativo que el hidrógeno, los protones del metano (CH_4) están más protegidos que los hidrógenos primarios (RCH_3), los hidrógenos primarios están más protegidos que los secundarios (R_2CH_2) y los secundarios más protegidos que los terciarios (R_3CH). Lo mismo sucede para los carbonos en la RMN de ^{13}C, pero los efectos pueden ser 10 a 20 veces mayores.

	CH_4	CH_3CH_3	$CH_3CH_2CH_3$	$(CH_3)_3CH$	$(CH_3)_4C$
Clasificación:		Primario	Secundario	Terciario	Cuaternario
Desplazamiento químico (δ), ppm:					
H	0.2	0.9	1.3	1.7	
C	−2.0	8.0	16.0	25.0	28

Del mismo modo, para grupos metilo sustituidos funcionalmente:

	CH_4	CH_3NH_2	CH_3OH	CH_3F
Desplazamiento químico (δ), ppm:				
H	0.2	2.5	3.4	4.3
C	−2.0	27.0	50.0	75.0

En la figura 13.23 se comparó la apariencia de los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C del 1-cloropentano y se atrajo la atención al hecho de que cada carbono dio un pico separado, muy separado de los otros. Ahora se verá con más detenimiento el espectro de RMN de ^{13}C del 1-cloropentano con respecto a la asignación de estos picos a los carbonos individuales.

	Cl—	CH_2—	CH_2—	CH_2—	CH_2—	CH_3
^{13}C desplazamiento químico (δ), ppm:		45	33	29	22	14

La característica más obvia de estos desplazamientos químicos de ^{13}C es que mientras más cerca está el carbono al cloro electronegativo, más desprotegido está. Las asignaciones de los picos no siempre son tan fáciles, pero la correspondencia con la electronegatividad es tan pronunciada que se dispone de *simuladores de espectros* que permiten la predicción confiable de los desplazamientos químicos de ^{13}C de las fórmulas estructurales. Estos simuladores se basan en fórmulas aritméticas que combinan incrementos de los desplazamientos químicos derivados experimentalmente para las diversas unidades estructurales dentro de una molécula.

PROBLEMA 13.16

El espectro de RMN de ^{13}C del 1-bromo-3-cloropropano contiene picos en δ 30, δ 35 y δ 43. Asigne estas señales a los carbonos apropiados.

Efectos de la hibridación. Aquí de nuevo los efectos son similares a los vistos en RMN de ^{1}H. Como se ilustra con el 4-fenil-1-buteno, los carbonos con hibridación sp^3 están más protegidos que los que tienen hibridación sp^2.

	H_2C=	CH—	CH_2—	CH_2—	C_6H_5
^{13}C desplazamiento químico (δ), ppm:	114	138	36	36	126 a 142

De los carbonos con hibridación sp^2, C-1 es el más protegido porque está unido sólo a otro carbono. El carbono menos protegido es el carbono del anillo, al cual está unida la cadena lateral. Es el único carbono con hibridación sp^2 unido a otros tres carbonos.

PROBLEMA 13.17

Considere los carbonos *x*, *y* y *z* del *p*-metilanisol. Uno tiene un desplazamiento químico de δ 20, otro lo tiene de δ 55 y el tercero de δ 157. Relacione los desplazamientos químicos con los carbonos apropiados.

H_3C^x—(C₆H₄)—^{y}—$O\overset{z}{C}H_3$

Los acetilenos son anómalos en ^{13}C, como en RMN de ^{1}H. Los carbonos con hibridación *sp* están menos protegidos que los que tienen hibridación sp^3, pero más que los que tienen hibridación sp^2.

$$H—C\equiv C—CH_2—CH_2—CH_3$$

^{13}C desplazamiento químico (δ), ppm: 68 84 22 20 13

Los efectos de la electronegatividad y la hibridación se combinan para hacer al carbono de un grupo carbonilo especialmente desprotegido. Por lo normal, el carbono de C═O es el menos protegido en un espectro de RMN de ^{13}C.

$$C_6H_5—CH_2—C(=O)—O—CH_2—CH_3$$

^{13}C desplazamiento químico (δ), ppm: 127 a 134 41 171 61 14

PROBLEMA 13.18

¿Cuál esperaría que estuviera más protegido, el carbono carbonilo de un aldehído o el de una cetona? ¿Por qué?

Se dirá más sobre los desplazamientos químicos de ^{13}C en capítulos posteriores cuando se comenten con más detalle varias familias de compuestos, en especial aquellas que contienen grupos carbonilo.

13.16 RMN DE ^{13}C E INTENSIDADES DE LOS PICOS

Dos características que son fundamentales para la espectroscopia de RMN de ^{1}H, la integración de las áreas y los patrones de desdoblamiento, no son muy importantes en la RMN de ^{13}C.

Aunque es un asunto simple integrar señales de ^{13}C, rara vez se hace porque las razones observadas pueden ser más engañosas que útiles. La técnica con TF, por pulsos, que es estándar para la RMN de ^{13}C, tiene el efecto secundario de distorsionar las intensidades de las señales, en especial en carbonos que carecen de hidrógenos unidos. Examine la figura 13.24, en la cual se muestra el espectro de RMN de ^{13}C del 3-metilfenol (*m*-cresol). Se notará que, al contrario de lo que podría esperarse para un compuesto con siete picos para siete carbonos diferentes, las intensidades de estos picos no son ni con mucho iguales. Las dos señales menos intensas, aquéllas en δ 140 y δ 157, corresponden a carbonos que carecen de hidrógenos unidos.

PROBLEMA 13.19

¿A cuál de los compuestos del problema 13.15 pertenece el espectro de RMN de ^{13}C de la figura 13.25?

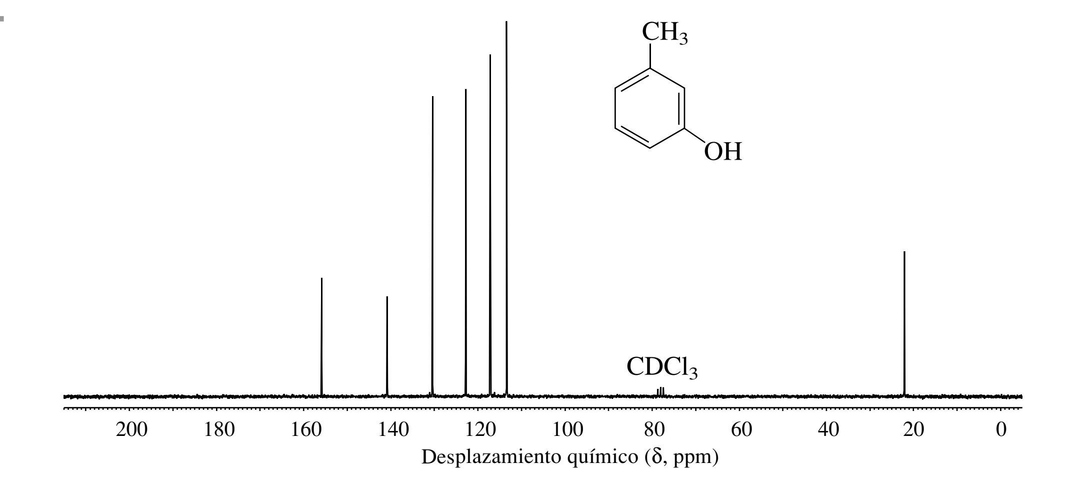


FIGURA 13.24 El espectro de RMN de ^{13}C del *m*-cresol. Cada uno de los siete carbonos del *m*-cresol forma un pico separado. La integración del espectro no proporcionaría información útil porque las intensidades de los picos son muy diferentes, aun cuando cada una corresponde a un solo carbono.

13.17 ACOPLAMIENTO ^{13}C-^{1}H

Puede haber notado otra característica de los espectros de RMN de ^{13}C: que todos los picos son singuletes. Con un espín de $\pm\frac{1}{2}$, un núcleo de ^{13}C está sometido a las mismas reglas de desdoblamiento que se aplican al ^{1}H, y podría esperarse ver desdoblamientos debidos a acoplamientos $^{13}C—^{13}C$ y $^{13}C—^{1}H$. No se ven. ¿Por qué?

La falta de desdoblamiento debida a un acoplamiento $^{13}C—^{13}C$ es fácil de entender. Los espectros de RMN de ^{13}C se realizan con muestras que contienen ^{13}C en el nivel de "abundancia natural". Sólo 1% de todos los carbonos en la muestra son ^{13}C, y la probabilidad de que cualquier molécula contenga más de un átomo de ^{13}C es muy pequeña.

El desdoblamiento debido al acoplamiento $^{13}C—^{1}H$ está ausente por una razón diferente que tiene que ver con la forma en que se hace el espectro. Debido a que una señal de ^{13}C puede desdoblarse, no sólo por los protones a los que está unido en forma directa, sino también por protones separados de él por dos, tres o incluso más enlaces, el número de desdoblamientos podría ser tan grande que haría el espectro demasiado complicado para interpretarlo. Por tanto, el espectro es medido bajo condiciones, llamadas de **desacoplamiento de banda ancha**, que suprimen dichos desdoblamientos. Además de pulsar la muestra con una radiofrecuencia sintonizada para ^{13}C, la muestra es irradiada en forma continua por un segundo transmisor de rf que abarca el intervalo de frecuencia entero para todos los núcleos ^{1}H. El efecto de esta segunda rf es desacoplar los espines de ^{1}H de los espines de ^{13}C, lo que ocasiona que todas las señales de ^{13}C se colapsen en singuletes.

Lo que se gana con el desacoplamiento de banda ancha en términos de un espectro de apariencia simple, viene a expensas de alguna información útil. Por ejemplo, poder ver el desdoblamiento correspondiente al acoplamiento $^{13}C—^{1}H$ de un enlace, informaría de inmediato

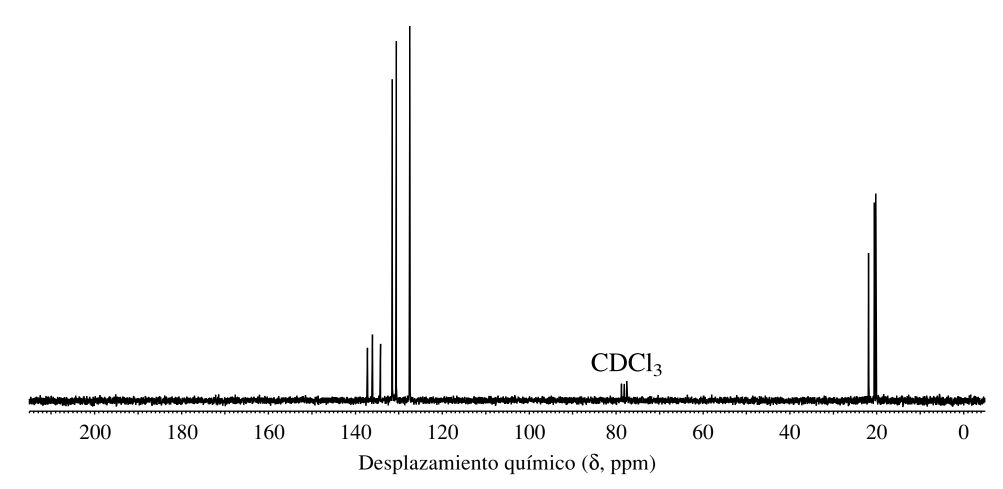


FIGURA 13.25 El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto desconocido del problema 13.19.

sobre el número de hidrógenos unidos en forma directa a cada carbono. La señal para un carbono sin hidrógenos unidos (un carbono *cuaternario*) sería un singulete, el hidrógeno de un grupo CH desdoblaría la señal del carbono en un doblete, y las señales para los carbonos de un grupo CH_2 y uno CH_3 aparecerían como un triplete y un cuarteto, respectivamente. Aunque es posible observar tales acoplamientos de un enlace con una técnica llamada *desacoplamiento fuera de resonancia*, identificar una señal como perteneciente a un carbono cuaternario o al carbono de un grupo CH, CH_2 o CH_3, por lo general se hace por un método llamado DEPT, que se describe en la siguiente sección.

13.18 USO DE DEPT PARA CONTAR LOS HIDRÓGENOS UNIDOS A ^{13}C

En general, un experimento simple RMN-TF, por pulsos, implica las siguientes etapas:

1. Equilibrio de los núcleos entre los estados de espín menor y mayor bajo la influencia de un campo magnético
2. Aplicación de un pulso de radiofrecuencia para lograr un exceso de núcleos en el estado espín mayor
3. Adquisición de datos de decaimiento libre de la inducción durante el intervalo de tiempo en el que se restablece la distribución de equilibrio de los espines nucleares
4. Manipulación matemática (transformada de Fourier) de los datos para trazar un espectro

La secuencia de pulsos (etapas 2 a 3) puede repetirse cientos de veces para aumentar la razón señal-ruido. La duración del tiempo para la etapa 2 es del orden de milisegundos, y para la etapa 3 es de alrededor de 1 segundo.

Se han hecho avances importantes en la RMN al usar un segundo transmisor de rf para irradiar la muestra en algún punto durante la secuencia. Existen varias de estas técnicas, de las cuales sólo se describirá una, llamada **aumento sin distorsión de la transferencia de polarización**, abreviada como **DEPT** (por sus siglas en inglés).

En la rutina de DEPT, un segundo transmisor excita al ^{1}H, lo cual afecta la apariencia del espectro de ^{13}C. Se ilustra un experimento DEPT típico para el caso de la 1-fenil-1-pentanona en la figura 13.26. Además del espectro normal mostrado en la figura 13.26*a*, se corren cuatro espectros más usando secuencias de pulsos predeterminadas. En una (figura 13.26*b*), las señales para los carbonos de los grupos CH_3 y CH aparecen en forma normal, mientras que aquellas para los grupos CH_2 son invertidas y aquellas para C sin ningún hidrógeno unido son anuladas. En las otras (no mostradas), secuencias de pulsos diferentes producen combinaciones de picos normales, anulados e invertidos que permiten hacer asignaciones a los varios tipos de carbonos con confianza.

13.19 RMN 2D: COSY Y HETCOR

Cuanta más información se pueda extraer de un espectro de RMN, se tienen más oportunidades de llegar a una estructura única. Como el desdoblamiento espín-espín, el cual complica la apariencia de un espectro de RMN de ^{1}H pero proporciona información adicional, la RMN 2D parece más complicada de lo que es mientras facilita la determinación de la estructura.

Los aspectos teóricos, incluidas las secuencias de pulsos, que subyacen en la RMN 2D se exponen en el ejemplar de mayo de 1990 de *Journal of Chemical Education*, pp. A125-A137.

La dimensión clave en la RMN es el eje de la frecuencia. Todos los espectros que se han visto hasta ahora son espectros 1D porque sólo tienen un eje de frecuencia. En la RMN 2D se agrega una secuencia de pulso estándar a un segundo eje de frecuencia. Sólo los espectrómetros de RMN-TF por pulsos son capaces de llevar a cabo experimentos 2D.

Una clase de RMN 2D se llama **COSY**, siglas de **espectroscopia correlacionada** (*COrrelated SpectroscopY*). Con un espectro COSY se puede determinar por inspección cuáles señales corresponden a los protones con espines acoplados. Identificar las relaciones de acoplamiento es un medio valioso para establecer la *conectividad* de una molécula.

La figura 13.27 es el espectro COSY de la 2-hexanona. Tanto el eje *x* como el *y* son ejes de frecuencia expresados como desplazamientos químicos. Mostrar el espectro de RMN ^{1}H 1D

FIGURA 13.26 Espectros de RMN de ^{13}C de la 1-fenil-1-pentanona. *a*) Espectro normal. *b*) Espectro DEPT registrado usando una secuencia de pulsos en la que los carbonos CH_3 y CH aparecen como picos positivos, los carbonos CH_2 como picos negativos, y los carbonos sin ningún hidrógeno unido son anulados.

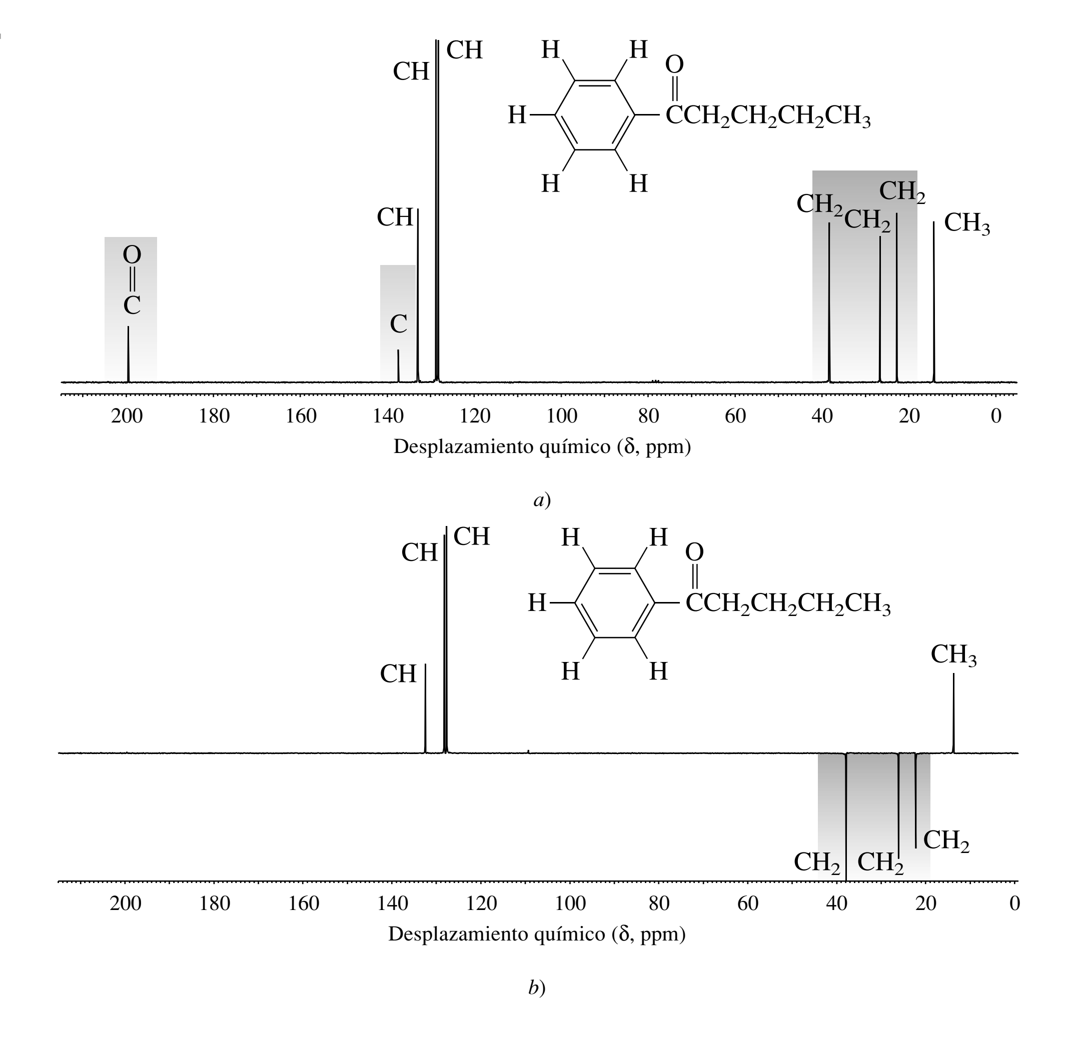
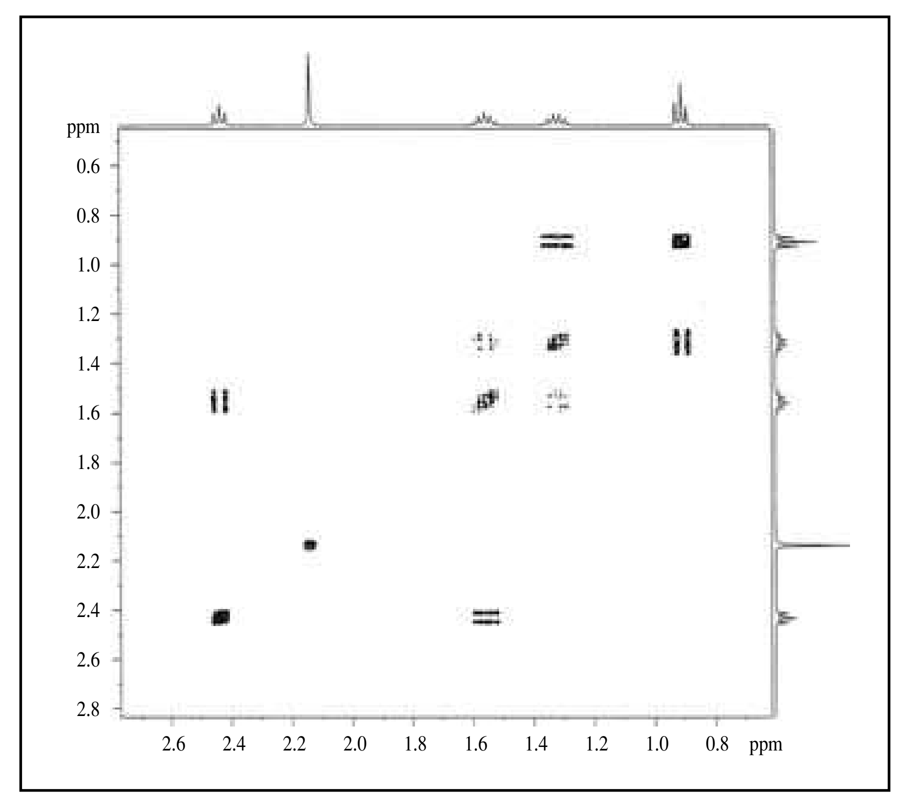


FIGURA 13.27 Espectro de RMN de ^1H-^1H COSY de la 2-hexanona.



de la 2-hexanona a lo largo de los ejes *x* y *y* facilita interpretar la información del 2D, que es la serie de señales contenidas dentro de los ejes. A modo de orientación, primero observe que muchas de las señales se encuentran a lo largo de la diagonal que corre desde la izquierda inferior hasta la derecha superior. Esta diagonal biseca el RMN 2D en dos mitades como imagen especular. Las señales fuera de la diagonal se llaman *picos cruzados* y contienen la información de la conectividad que se necesita.

Cada pico cruzado tiene coordenadas *x* y *y*. Una coordenada corresponde al desplazamiento químico de un protón, la otra al desplazamiento químico de un protón con el que está acoplado. Debido a que la diagonal divide el espectro 2D a la mitad, cada pico cruzado se duplica en el otro lado de la otra diagonal con las mismas coordenadas, excepto en orden inverso. Esta redundancia significa que en realidad es necesario examinar sólo la mitad de los picos cruzados.

Para ilustrar, se empieza con la señal a campo menor (δ 2.4) de la 2-hexanona. Se asigna esta señal, un triplete, a los protones en C-3 con base en su desplazamiento químico y el desdoblamiento evidente en el espectro 1D.

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\underset{\underset{\delta\ 2.4}{\uparrow}}{CH_2}CH_2CH_2CH_3$$

Se buscan picos cruzados con la misma coordenada *x* trazando una línea vertical desde δ 2.4, encontrando un pico cruzado con una coordenada *y* de δ 1.6. *Esto significa que los protones responsables de la señal en δ 2.4 están acoplados con los que están en δ 1.6*. Por consiguiente, el desplazamiento químico de los protones C-4 es δ 1.6.

Ahora se trabaja a partir de estos protones C-4. Una línea vertical trazada desde δ 1.6 en el eje *x* encuentra dos picos cruzados. Un pico cruzado tan sólo confirma el acoplamiento con los protones en C-3. El otro tiene una coordenada *y* de δ 1.3 y, por consiguiente, debe corresponder a los protones en C-5.

Una línea vertical trazada desde δ 1.3 interseca los picos cruzados tanto en δ 1.6 como en δ 0.9. El primero confirma el acoplamiento de C-5 con C-4; el último corresponde al acoplamiento de C-5 con C-6 e identifica la señal en δ 0.9 como perteneciente a los protones en C-6.

Por último, una línea vertical trazada desde δ 2.1 no interseca puntos cruzados. El singulete en δ 2.1, como se esperaba, se debe a los protones en C-1, los cuales no están acoplados con ninguno de los otros protones en la molécula.

La conectividad y asignación de desplazamientos químicos de ^1H completos es

$$\underset{2.1}{H_3C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{2.4}{CH_2}-\underset{1.6}{CH_2}-\underset{1.3}{CH_2}-\underset{0.9}{CH_3}$$

El ejemplar de julio de 1995 de *Journal of Chemical Education* (pp. 659-661) contiene un experimento de laboratorio de estudiantes universitarios no graduados en el que se usa COSY para analizar los productos de una reacción química.

Aunque el espectro de ^1H 1D de la 2-hexanona es lo bastante simple para interpretarse en forma directa, puede verse que COSY ofrece una herramienta más que se puede usar en casos más complicados.

Un segundo método de RMN 2D llamado **HETCOR**, siglas de **correlación de desplazamiento químico heteronuclear** (*HETeronuclear chemical shift CORrelation*), es un tipo de COSY en el que los dos ejes de frecuencia son los desplazamientos químicos para diferentes núcleos, por lo general ^1H y ^{13}C. Con HETCOR es posible relacionar un pico en un espectro de ^{13}C con la señal de ^1H de los protones unidos a ese carbono. Como se hizo con COSY, se usará la 2-hexanona para ilustrar la técnica.

El espectro HETCOR de la 2-hexanona se muestra en la figura 13.28. Es considerablemente más simple que un espectro COSY, pues carece de picos diagonales y picos cruzados. En cambio, se ven objetos que son aproximadamente tan altos como el ancho de una señal

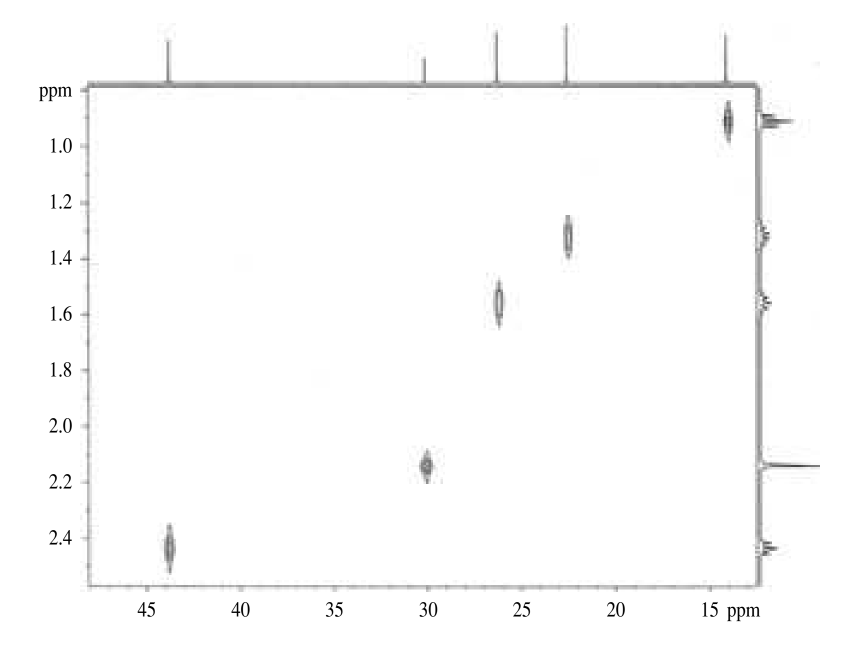


FIGURA 13.28 Espectro de RMN HETCOR de ^{1}H-^{13}C de la 2-hexanona.

de ^{1}H, y tan anchos como una señal de ^{13}C. Sin embargo, al igual que en los picos cruzados de COSY, son sus coordenadas las que importan, no su tamaño o forma. Interpretar el espectro es sencillo. El pico de ^{13}C a δ 30 se correlaciona con el singulete de ^{1}H a δ 2.1, el cual debido a su multiplicidad y desplazamiento químico corresponde a los protones en C-1. Por consiguiente, este pico ^{13}C puede asignarse al C-1 de la 2-hexanona. Repetir este procedimiento para el otro carbono da:

	H_3C—	C(=O)—	CH_2—	CH_2—	CH_2—	CH_3
^{1}H desplazamiento químico (δ), ppm:	2.1		2.4	1.6	1.3	0.7
^{13}C desplazamiento químico (δ), ppm:	30		43	26	22	14

El desplazamiento químico del carbono carbonilo (δ 209) no se incluye porque no tiene hidrógenos unidos.

Debido a que las áreas integradas digitalizadas del espectro de ^{1}H indican el número relativo de protones responsables de cada señal, HETCOR sirve como una alternativa al DEPT para contar el número de protones unidos a cada carbono.

Se dispone de diversas técnicas de RMN 2D para una variedad de propósitos. Son valiosas en especial cuando se intenta determinar la estructura de productos naturales complicados y las conformaciones de biomoléculas.

13.20 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

Antes de la espectroscopia de RMN, la espectroscopia de infrarrojo (IR) era el método instrumental aplicado con más frecuencia para la determinación de las estructuras orgánicas. Aunque la espectroscopia de RMN, en general, proporciona más información sobre la estructura de un compuesto desconocido, la de IR todavía conserva un lugar importante en el inventario de métodos electroscópicos del químico debido a su utilidad en la identificación de la presencia de ciertos *grupos funcionales* dentro de una molécula.

Espectros por miles

La mejor forma de obtener una buena interpretación de los espectros se logra a través de la experiencia. Vea tantos espectros y resuelva tantos problemas de espectroscopia como pueda.

Entre los sitios Web que ofrecen problemas espectroscópicos, dos sobresalen (figura 13.29). Uno, llamado *WebSpectra,* fue desarrollado por el profesor Craig A. Merlic (UCLA):*

http://www.chem.ucla.edu/~webspectra

El otro es el libro de trabajo *Organic Structure Elucidation*, creado por el profesor Bradley D. Smith (Notre Dame):

http://www.nd.edu/~smithgrp/structure/workbook.html

WebSpectra incluye 75 problemas. Todos los problemas muestran los espectros de ^{1}H y de ^{13}C, muchos con DEPT o COSY. Varios incluyen espectros de IR. *Organic Structure Elucidation* contiene 64 problemas, todos con espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C, de IR y de masas. Los ejercicios en *WebSpectra* y en *Organic Structure Elucidation* están clasificados según su dificultad. Intente resolverlos.

Se dispone de varias colecciones impresas excelentes de espectros, pero están fuera de los presupuestos de la mayoría de las bibliotecas universitarias. Por fortuna, grandes cantidades de espectros de RMN, de IR y de masas son accesibles en forma gratuita a través del *Spectral Data Base System* (SDBS) sostenido por el Instituto Nacional Japonés de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada en:

http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/menu-e.html

El SDBS contiene 14 000 espectros de RMN de ^{1}H, 12 300 de RMN de ^{13}C, 49 200 de IR y 22 600 de masas.† El SDBS no sólo contiene más espectros de los que cualquiera podría examinar, también incorpora algunas características de búsqueda muy útiles. Si desea espectros para un compuesto particular, introducir el nombre del compuesto encuentra vínculos relacionados, los cuales pueden analizarse luego. Si no sabe cuál es el compuesto, pero conoce una o más de las siguientes características:

- Fórmula molecular
- Desplazamiento químico de ^{1}H o de ^{13}C de uno o más picos
- Número de masa de fragmentos de los espectros de masas

introducir los valores solos o en combinación permite obtener los nombres de las mejores correspondencias en la base de datos. Entonces se pueden comparar los espectros de estos compuestos posibles con los espectros de la muestra para identificarlos.

Por muy extenso que sea el SDBS, no se decepcione si el compuesto exacto que está buscando no se encuentra ahí. Después de todo, hay millones de compuestos orgánicos. Sin embargo, gran parte de la determinación de la estructura (y de la química orgánica en general) se basa en analogías. Encontrar el espectro de un compuesto relacionado puede ser tan útil como encontrar el que se desea.

Estos recursos Web, junto con las figuras y problemas en el texto, proporcionan abundantes oportunidades de obtener práctica y experiencia en las técnicas modernas de determinación de estructuras.

*Para una descripción completa de *WebSpectra* vea las pp. 118-120 del ejemplar de enero de 2001 de *Journal of Chemical Education.*

†El uso del SDBS como base para ejercicios estudiantiles en espectroscopia orgánica, se describe en el ejemplar de septiembre de 2001 de *Journal of Chemical Education*, pp. 1208-1209.



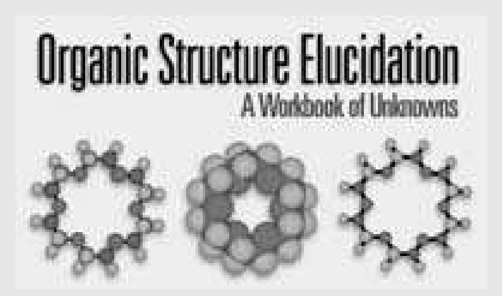


FIGURA 13.29 Estas dos pantallas de bienvenida abren la puerta a casi 150 problemas de espectroscopia. Las pantallas se usan con autorización de los profesores Craig A. Merlic (*WebSpectra*) y Bradley D. Smith (*Organic Structure Elucidation*). Vea el texto para las respectivas URL.

La radiación infrarroja es la porción del espectro electromagnético (vea la figura 13.1) entre las microondas y la luz visible. La fracción de la región infrarroja de más uso para la determinación de estructuras se encuentra entre 2.5×10^{-6} m y 16×10^{-6} m en longitud de onda. Dos unidades empleadas por lo común en la espectroscopia de IR son el *micrómetro* y el *número de onda*. Un micrómetro (μm) es 10^{-6} m, y los espectros de IR registran la región de 2.5 μm a 16 μm. Los números de onda son el recíproco de centímetros (cm^{-1}), así que la región 2.5 a 16 μm corresponde a 4 000 a 625 cm^{-1}. Una ventaja de usar números de onda es que son directamente proporcionales a la energía. Por tanto, 4 000 cm^{-1} es el extremo de energía alta de la escala, y 625 cm^{-1} es el extremo de energía baja.

La radiación electromagnética en la región de 4 000 a 625 cm^{-1} corresponde a la separación entre **estados de energía vibratoria** adyacentes en moléculas orgánicas. La absorción de un fotón de radiación infrarroja excita una molécula desde su estado vibratorio más bajo, o *basal*, a uno mayor. Estas vibraciones incluyen los modos de alargamiento y de torsión del tipo ilustrado para un grupo metileno en la figura 13.30. Una sola molécula puede tener un número grande de vibraciones distintas, y los espectros de IR de moléculas diferentes, como las huellas digitales, son diferentes. La superposición de sus espectros de IR se ofrece por lo común como prueba de que dos compuestos son iguales.

Como los espectrómetros de RMN, algunos espectrómetros de IR operan en un modo de barrido continuo, mientras otros emplean tecnología de transformadas de Fourier por pulsos (IR-TF). Todos los espectros de IR en este texto fueron obtenidos con un instrumento de IR-TF.

Un espectro de IR típico, como el del hexano en la figura 13.31, aparece como una serie de picos de absorción de forma e intensidad variables. Casi todos los compuestos orgánicos exhiben un pico o grupo de picos cerca de 3 000 cm^{-1} debido al alargamiento carbono-hidrógeno. Los picos a 1 460, 1 380 y 725 cm^{-1} se deben a diversas vibraciones de torsión.

Los espectros de IR pueden ser registrados en una muestra sin importar su estado físico: sólido, líquido, gaseoso o disuelto en algún disolvente. El espectro en la figura 13.31 fue tomado de la muestra sola, lo que significa que era el líquido puro. Se colocó una o dos gotas de hexano entre dos discos de cloruro de sodio, a través de los cuales se pasa el rayo de IR. Los sólidos pueden ser disueltos en un disolvente adecuado como tetracloruro de carbono o cloroformo. En forma más común, sin embargo, una muestra sólida se mezcla con bromuro de potasio y la mezcla se presiona hasta formar una tableta delgada, la cual se coloca en el camino del rayo de IR.

Al usar espectroscopia de IR para la determinación de estructuras, por lo general se destacan los picos en el intervalo de 4 000 a 1 600 cm^{-1} porque ésta es la región en la cual se encuentran las vibraciones características de los grupos funcionales particulares. La región 1 300 a 625 cm^{-1} se conoce como la **región de huellas digitales**; es aquí donde el patrón de picos varía más de un compuesto a otro. En la tabla 13.4 se listan las frecuencias (en números de onda) asociadas con una variedad de grupos encontrados por lo común en compuestos orgánicos.

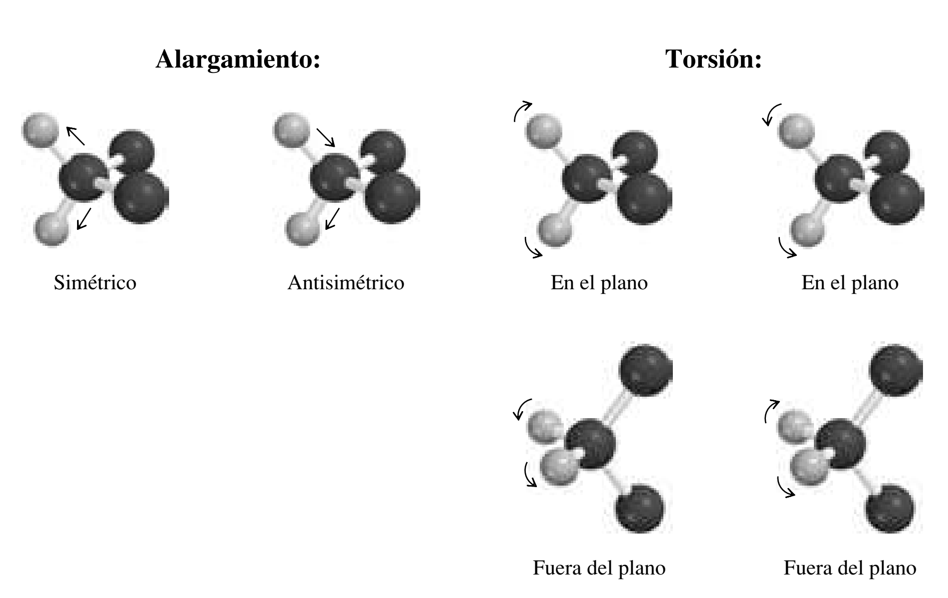


FIGURA 13.30 Vibraciones de alargamiento y de torsión de una unidad metileno.

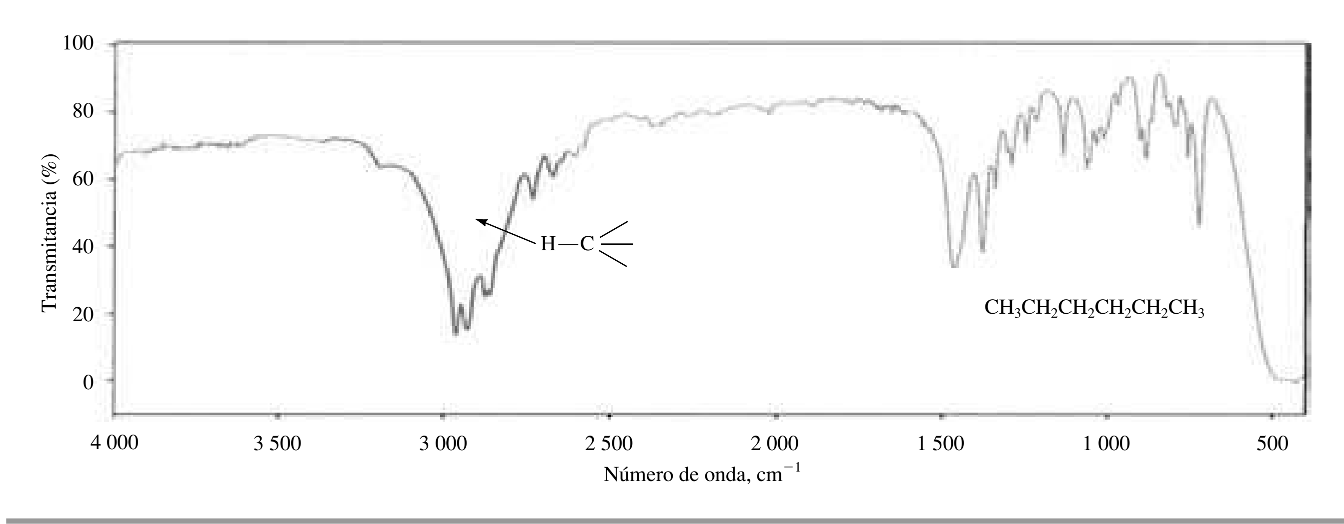


FIGURA 13.31 El espectro de IR del hexano.

TABLA 13.4 Frecuencias de absorción de infrarrojo de algunas unidades estructurales comunes

Unidad estructural	Frecuencia, cm^{-1}	Unidad estructural	Frecuencia, cm^{-1}
	Vibraciones de alargamiento		
Enlaces sencillos		**Enlaces dobles**	
—O—H (alcoholes)	3 200 a 3 600	$>C{=}C<$	1 620 a 1 680
—O—H (ácidos carboxílicos)	2 500 a 3 600	$>C{=}O$	
$>N{-}H$	3 350 a 3 500		
		Aldehídos y cetonas	1 710 a 1 750
sp C—H	3 310 a 3 320	Ácidos carboxílicos	1 700 a 1 725
sp^2 C—H	3 000 a 3 100	Anhídridos de ácido	1 800 a 1 850 y 1 740 a 1 790
sp^3 C—H	2 850 a 2 950	Halogenuros de acilo	1 770 a 1 815
sp^2 C—O	1 200	Ésteres	1 730 a 1 750
sp^3 C—O	1 025 a 1 200	Amidas	1 680 a 1 700
		Enlaces triples	
		$-C{\equiv}C-$	2 100 a 2 200
		$-C{\equiv}N$	2 240 a 2 280
	Vibraciones de torsión con valor de diagnóstico		
Alquenos:		***Derivados sustituidos del benceno:***	
$RCH{=}CH_2$	910, 990	Monosustituidos	730 a 770 y 690 a 710
$R_2C{=}CH_2$	890	Orto-disustituidos	735 a 770
cis-RCH═CHR′	665 a 730	Meta-disustituidos	750 a 810 y 680 a 730
trans-RCH═CHR′	960 a 980	Para-disustituidos	790 a 840
$R_2C{=}CHR'$	790 a 840		

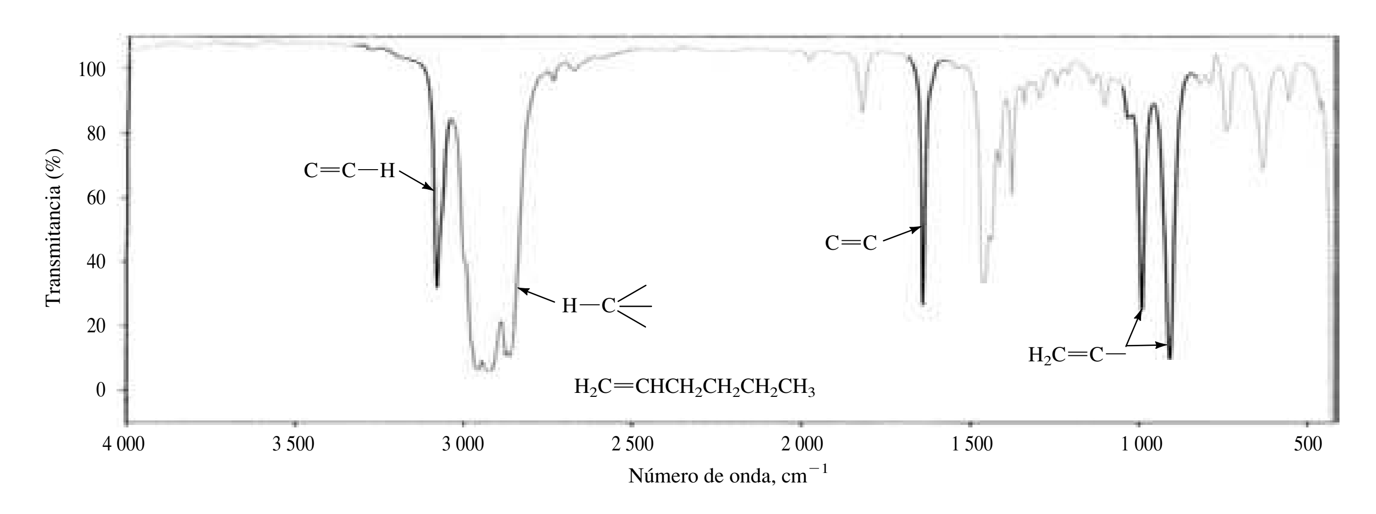


FIGURA 13.32 El espectro de IR del 1-hexeno.

Para ilustrar cómo afectan las características estructurales a los espectros de IR, compare el espectro del hexano (figura 13.31) con el del 1-hexeno (figura 13.32). Los dos son muy diferentes. En la región de alargamiento C—H del 1-hexeno, hay un pico a 3 095 cm^{-1}, mientras que todas las vibraciones de alargamiento C—H del hexano aparecen por debajo de 3 000 cm^{-1}. Un pico o picos por arriba de 3 000 cm^{-1} son característicos de un hidrógeno unido a un carbono con hibridación sp^2. El espectro de IR del 1-hexeno también muestra un pico a 1 640 cm^{-1} correspondiente a su vibración de alargmiento C=C. Los picos cercanos a 1 000 y 900 cm^{-1} en el espectro del 1-hexeno, ausentes en el espectro del hexano, son vibraciones de torsión que implican a los hidrógenos de los carbonos de enlace doble.

Las vibraciones de alargamiento carbono-hidrógeno con frecuencias por arriba de 3 000 cm^{-1} también se encuentran en arenos como el *ter*-butilbenceno, como se muestra en la figura 13.33. Este espectro también contiene dos bandas intensas a 760 y 700 cm^{-1}, las cuales son características de los anillos de benceno monosustituidos. Otros patrones de sustitución, algunos de los cuales se listan en la tabla 13.4, forman combinaciones diferentes de picos.

Además de los modos de alargamiento sp^2 C—H, hay otras vibraciones de alargamiento que aparecen en frecuencias por arriba de los 3 000 cm^{-1}. La más importante de éstas es el alargamiento O—H de los alcoholes. En la figura 13.34 se muestra el espectro de IR del 2-hexanol. Contiene un pico ancho a 3 300 cm^{-1} atribuible al alargamiento O—H de los grupos alcohol que participan en puentes de hidrógeno. En solución diluida, donde los puentes de

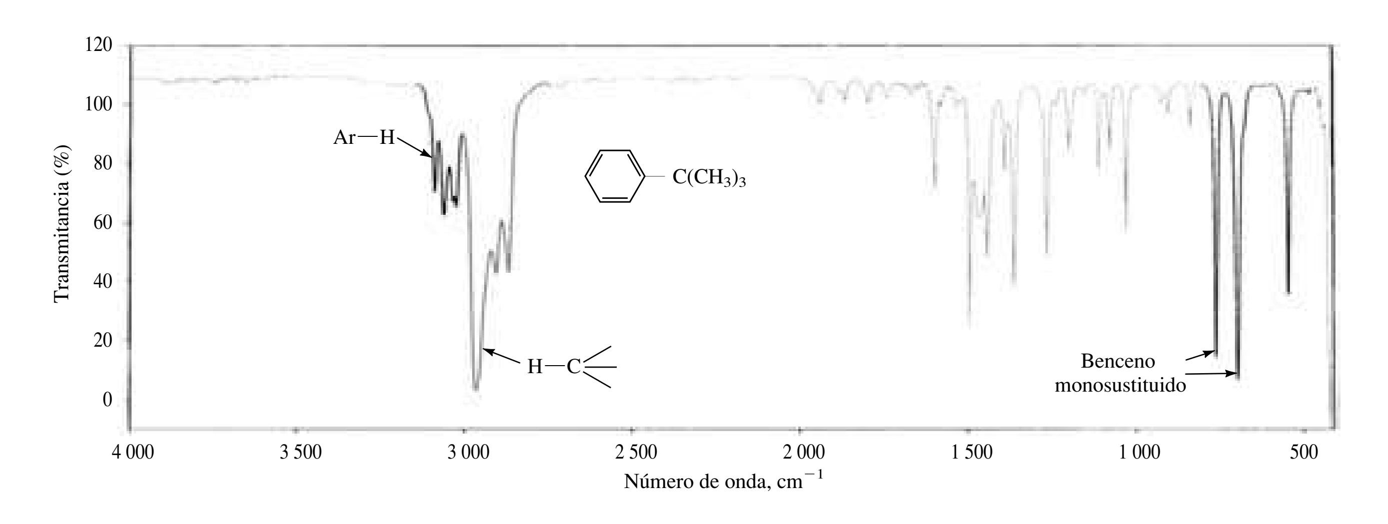


FIGURA 13.33 El espectro de IR del *ter*-butilbenceno.

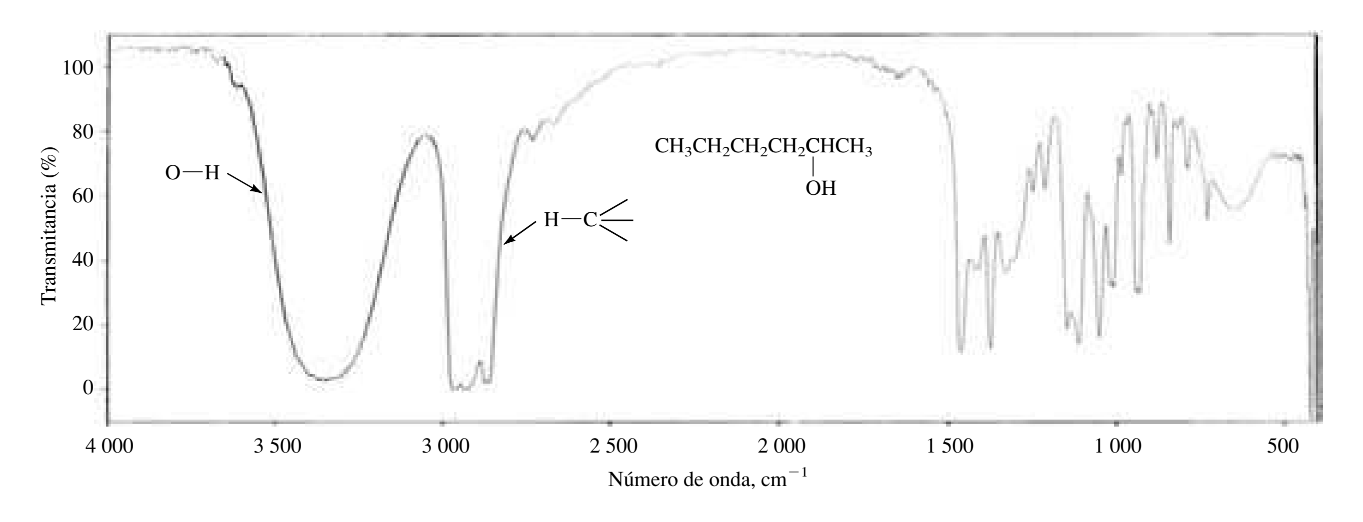


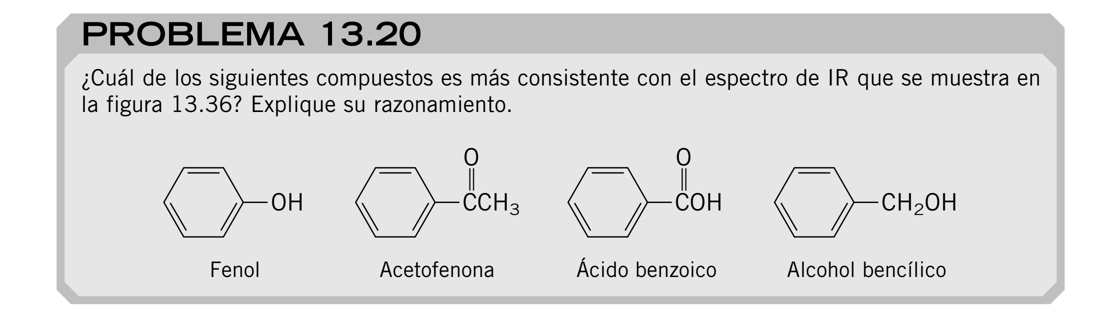
FIGURA 13.34 El espectro de IR del 2-hexanol.

hidrógeno son menores y las moléculas de alcohol individuales están presentes al igual que los agregados de puentes de hidrógeno, aparece un pico adicional aproximadamente a 3 600 cm^{-1}.

Los grupos carbonilo se clasifican entre las unidades estructurales que se revelan con más facilidad por espectroscopia de IR. El modo de alargamiento del enlace doble carbono-oxígeno da origen a un pico muy fuerte en la región de 1 650 a 1 800 cm^{-1}. Este pico es evidente en el espectro de la 2-hexanona, mostrado en la figura 13.35. La posición del pico carbonilo varía con la naturaleza de los sustituyentes en el grupo carbonilo. Por tanto, frecuencias características se asocian con aldehídos y cetonas, amidas, ésteres, etc., como se resume en la tabla 13.4.

PROBLEMA 13.20

¿Cuál de los siguientes compuestos es más consistente con el espectro de IR que se muestra en la figura 13.36? Explique su razonamiento.



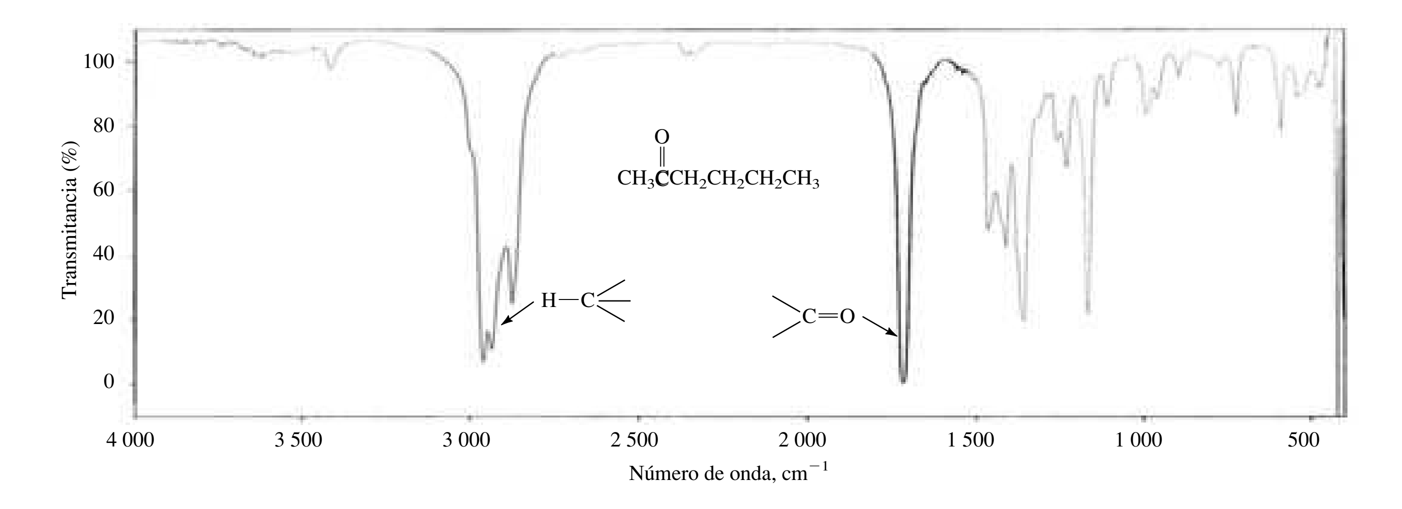


FIGURA 13.35 El espectro de IR de la 2-hexanona.

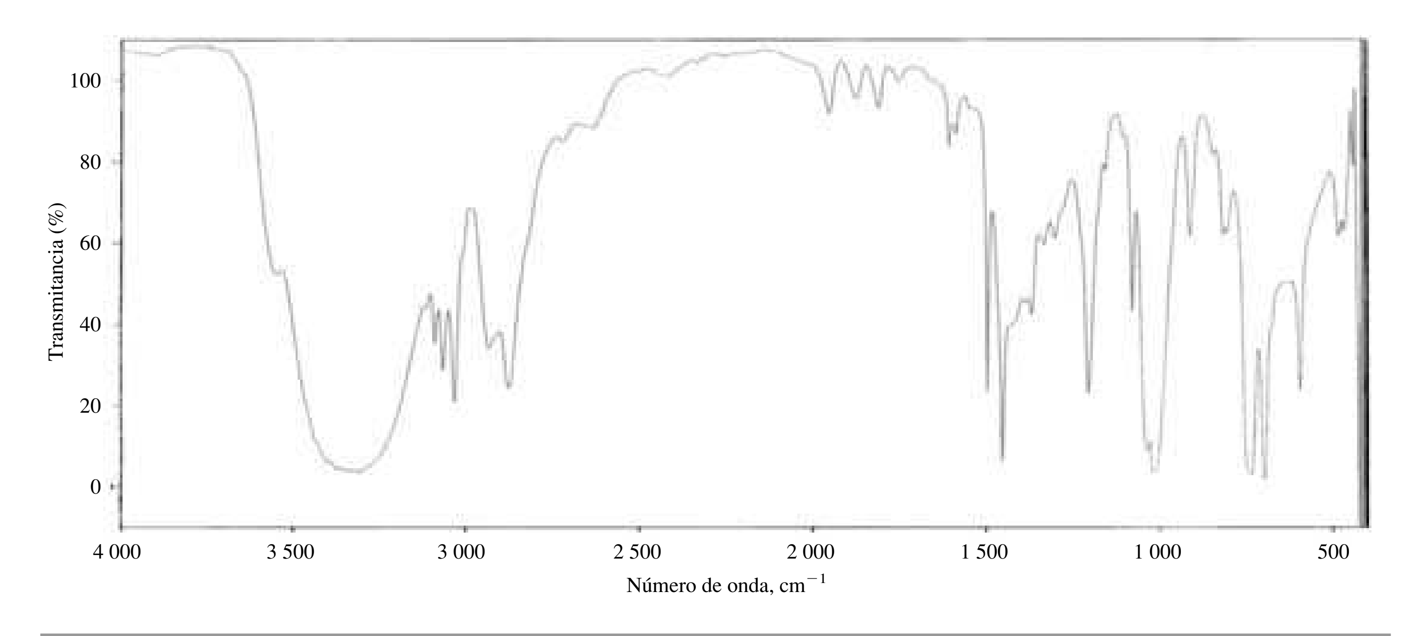


FIGURA 13.36 El espectro de IR del compuesto desconocido en el problema 13.20.

En capítulos posteriores, cuando se expongan con detalle las familias de compuestos, se describirán las frecuencias de IR asociadas con cada tipo de grupo funcional.

13.21 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA-VISIBLE (UV-VIS)

La principal aplicación de la espectroscopia de UV-VIS, la cual depende de transiciones entre niveles de energía electrónica, es para identificar sistemas de electrones π conjugados.

Energías mucho mayores separan los estados vibratorios más que los estados de espín nuclear, y las diferencias de energía entre los estados electrónicos son mayores aún. La energía requerida para promover un electrón de un estado electrónico al siguiente se encuentra en el intervalo visible y ultravioleta del espectro electromagnético (vea la figura 13.1). Por lo general se identifica la radiación en el intervalo UV-VIS por su longitud de onda en nanómetros (1 nm = 10^{-9} m). Por tanto, la región visible corresponde a 400 a 800 nm. La luz roja es el extremo de menor energía (longitud de onda larga) del espectro visible; la luz violeta, el extremo de energía alta (longitud de onda corta). La luz ultravioleta se encuentra más allá del espectro visible con longitudes de onda en el intervalo de 200 a 400 nm.

Una enzima importante en el transporte biológico de electrones llamada *citocromo P450* obtiene su nombre de su absorción UV. La "P" significa "pigmento" debido a que es colorida, y el "450" corresponde a la absorción a 450 nm de uno de sus derivados.

En la figura 13.37 se muestra el espectro de UV del dieno conjugado *cis,trans*-1,3-ciclooctadieno, medido en etanol como el disolvente. Como es típico en la mayoría de los espectros de UV, la absorción es bastante ancha y con frecuencia se habla de ella como una "banda" en lugar de como un "pico". La longitud de onda en un máximo de absorción se conoce como la $\lambda_{máx}$ de la banda. Sólo hay una banda en el espectro de UV del 1,3-ciclooctadieno; su $\lambda_{máx}$ es 230 nm. Además de la $\lambda_{máx}$, las bandas de UV-VIS se caracterizan por su **absorbancia** (*A*), la cual sirve para medir la radiación que es absorbida cuando pasa a través de la muestra. Para corregir los efectos de la concentración y la longitud de la trayectoria, la absorbancia se convierte en **absortividad molar** (ϵ) dividiéndola entre la concentración *c* en moles por litro y la longitud de la trayectoria *l* en centímetros.

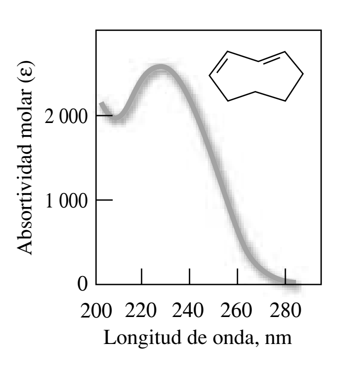


FIGURA 13.37 El espectro de UV del *cis,trans*-1,3-ciclooctadieno.

$$\epsilon = \frac{A}{c \cdot l}$$

La absortividad molar, cuando se mide a la $\lambda_{máx}$, se cita como $\epsilon_{máx}$. Por lo normal se expresa sin unidades. Tanto $\lambda_{máx}$ como $\epsilon_{máx}$ son afectados por el disolvente, lo cual por consiguiente se

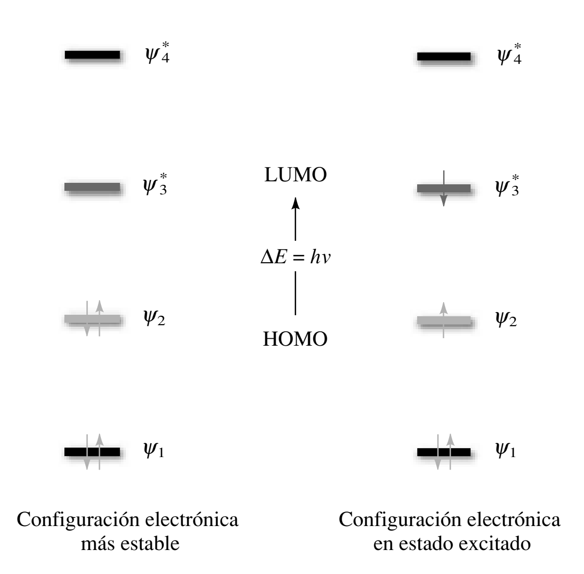


FIGURA 13.38 La transición de $\pi \longrightarrow \pi^*$ en el *cis-trans*-1,3-ciclooctadieno implica la excitación de un electrón desde el orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO) hasta el orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO).

incluye cuando se reportan datos espectroscópicos de UV-VIS. Por tanto, podría encontrar una referencia en la literatura expresada en la forma

cis,trans-1,3-Ciclooctadieno

$\lambda_{\text{etanol}}^{\text{máx}}$ 230 nm

$\epsilon_{\text{etanol}}^{\text{máx}}$ 2 630

En la figura 13.38 se ilustra la transición entre estados de energía electrónica responsables de la banda de UV de 230 nm del *cis*,*trans*-1,3-ciclooctadieno. La absorción de la radiación UV excita un electrón del orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO) al orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO). En alquenos y polienos, tanto el HOMO como el LUMO son orbitales tipo π (en lugar de σ); el HOMO es el orbital π de mayor energía y el LUMO es el orbital π^* de menor energía. La excitación de uno de los electrones π a partir de un orbital π de enlace a un orbital π^* de antienlace se conoce como transición $\pi \longrightarrow \pi^*$.

PROBLEMA 13.21

La $\lambda_{\text{máx}}$ para la transición $\pi \longrightarrow \pi^*$ en el etileno es 170 nm. ¿La diferencia de energía HOMO-LUMO en el etileno es mayor o menor que la del *cis,trans*-1,3-ciclooctadieno (230 nm)?

La diferencia de energía HOMO-LUMO y, en consecuencia, $\lambda_{\text{máx}}$ para la transición $\pi \longrightarrow \pi^*$ varía con los sustituyentes en los enlaces dobles. Los datos en la tabla 13.5 ilustran dos efectos de los sustituyentes: aumento de sustituyentes metilo en el enlace doble y extensión de la conjugación. Ambos causan el desplazamiento de $\lambda_{\text{máx}}$ a longitudes de onda más largas, pero el efecto de conjugación es el más grande de los dos. Con base en datos recolectados para muchos dienos, se ha encontrado que cada sustituyente metilo en los enlaces dobles causa un desplazamiento a longitudes de onda más largas, de alrededor de 5 nm mientras que la extensión de la conjugación causa un desplazamiento de alrededor de 36 nm por cada enlace doble adicional.

PROBLEMA 13.22

¿Cuál de los isómeros C_5H_8 mostrados tiene su $\lambda_{\text{máx}}$ en la longitud de onda más larga?

TABLA 13.5 Absorción máxima de algunos alquenos y polienos representativos*

Compuesto	Estructura	$\lambda_{máx}$ (nm)
Etileno	$H_2C{=}CH_2$	170
2-Metilpropeno	$H_2C{=}C(CH_3)_2$	188
1,3-Butadieno	$H_2C{=}CHCH{=}CH_2$	217
4-Metil-1,3-pentadieno	$H_2C{=}CHCH{=}C(CH_3)_2$	234
2,5-Dimetil-2,4-hexadieno	$(CH_3)_2C{=}CHCH{=}C(CH_3)_2$	241
(2*E*,4*E*,6*E*)-2,4,6-Octatrieno	$CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH{=}CHCH_3$	263
(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-2,4,6,8-Decatetraeno	$CH_3CH{=}CH(CH{=}CH)_2CH{=}CHCH_3$	299
(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*)-2,4,6,8,10-Dodecapentaeno	$CH_3CH{=}CH(CH{=}CH)_3CH{=}CHCH_3$	326

*El valor de $\lambda_{máx}$ se refiere a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ de mayor longitud de onda.

Un ejemplo notable del efecto de la conjugación en la absorción de la luz se observa en el *licopeno*, uno de los pigmentos en los jitomates maduros. El licopeno tiene un sistema conjugado de 11 enlaces dobles y absorbe la *luz visible*. Tiene varias bandas de UV-VIS, cada una caracterizada por una $\lambda_{máx}$ diferente. Su absorción a mayor longitud de onda es a 505 nm.

Licopeno

Muchos compuestos orgánicos como el licopeno son coloridos debido a que su diferencia de energía HOMO-LUMO es lo bastante pequeña como para que $\lambda_{máx}$ aparezca en el intervalo visible del espectro. Sin embargo, todo lo que se requiere para que un compuesto sea colorido es que posea alguna absorción en el intervalo visible. Con frecuencia sucede que un compuesto tendrá su $\lambda_{máx}$ en la región UV, pero el pico es ancho y se extiende hasta la visible. La absorción de los componentes azul a violeta de la luz visible hace que el compuesto aparezca amarillo.

No debe confundirse la *n* en $n \rightarrow \pi^*$ con la *n* de la regla de Hückel.

Un segundo tipo de absorción que es importante en el análisis por UV-VIS de compuestos orgánicos es la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo (C═O). Uno de los electrones sin compartir en un orbital del oxígeno es excitado a un orbital de antienlace del grupo carbonilo. La *n* en $n \rightarrow \pi^*$ identifica al electrón como uno de los electrones no enlazados del oxígeno. Esta transición da origen a picos de absorción relativamente débiles ($\epsilon_{máx} < 100$) en la región de 270 a 300 nm.

La unidad estructural asociada con una transición electrónica en la espectroscopia de UV-VIS se llama **cromóforo**. Con frecuencia los químicos usan *compuestos modelo* en la interpretación de los espectros de UV-VIS. Un modelo apropiado es un compuesto simple de estructura conocida que incorpora el cromóforo que se sospecha está presente en la muestra. Debido a que los sustituyentes lejanos no afectan a la $\lambda_{máx}$ del cromóforo, una semejanza grande entre el espectro del compuesto modelo y el del compuesto desconocido puede servir para identificar la clase de sistema de electrones π presente en la muestra. Hay una colección de datos considerable concerniente a los espectros de UV-VIS de una gran cantidad de cromóforos, al igual que correlaciones empíricas de los efectos de los sustituyentes en $\lambda_{máx}$. Tales datos son útiles cuando se usa la espectroscopia de UV-VIS como una herramienta para la determinación de la estructura.

13.22 ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas difiere de los otros métodos instrumentales expuestos en este capítulo en una forma fundamental. No depende de la absorción de radiación electromagnética, sino más bien examina lo que sucede cuando una molécula es bombardeada con electrones de energía alta. Si un electrón que tiene una energía de alrededor de 10 electronvoltios

(10 eV = 230.5 kcal/mol) choca con una molécula orgánica, la energía transferida como resultado de esa colisión es suficiente para desplazar uno de los electrones de la molécula.

$$\underset{\text{Molécula}}{\mathrm{A{:}B}} + \underset{\text{Electrón}}{e^-} \longrightarrow \underset{\text{Catión radical}}{\mathrm{A\overset{+}{\cdot}B}} + \underset{\text{Dos electrones}}{2e^-}$$

Se dice que la molécula AB ha sido ionizada por **impacto electrónico**. La especie que resulta, llamada ion **molecular**, tiene carga positiva y tiene un número non de electrones, es un **catión radical**. El ion molecular tiene la misma masa (menos la masa insignificante de un solo electrón) que la molécula de la que se formó.

Aunque se requieren energías de alrededor de 10 eV, se usan energías de unos 70 eV. Los electrones así de energéticos no sólo causan ionización de una molécula sino que imparten una gran cantidad de energía al ion molecular, energía suficiente para romper enlaces químicos. El ion molecular libera este exceso de energía al disociarse en fragmentos más pequeños. La disociación de un catión radical produce un fragmento neutro y un fragmento con carga positiva.

$$\underset{\text{Catión radical}}{\mathrm{A\overset{+}{\cdot}B}} \longrightarrow \underset{\text{Catión}}{\mathrm{A^+}} + \underset{\text{Radical}}{\mathrm{B\cdot}}$$

La ionización y fragmentación produce una mezcla de partículas, algunas neutras y algunas con carga positiva. Para entender lo que sigue, es necesario examinar el diseño de un espectrómetro de masas de impacto electrónico, mostrado en un diagrama esquemático en la figura 13.39. La muestra es bombardeada con electrones de 70 eV, y los iones con carga positiva resultantes (el ion molecular al igual que fragmentos iónicos) son dirigidos a un tubo analizador rodeado por un imán. Este imán desvía los iones de su trayectoria original, causando que adopten una trayectoria circular, cuyo radio depende de su razón masa-carga (m/z). Los iones de m/z pequeña son desviados más que los de m/z más grande. Al variar ya sea la fuerza del campo magnético o el grado en que los iones son acelerados al entrar en el analizador, los iones de una m/z particular pueden ser enfocados en forma selectiva a través de una apertura estrecha hacia un detector, donde son contados. El escaneo de todos los valores m/z da la distribución de iones positivos, llamada **espectro de masas**, característica de un compuesto particular.

Los espectrómetros de masas modernos tienen conexiones con sistemas de manejo de datos computarizados capaces de mostrar el espectro de masas de acuerdo con formatos diferentes. Gráficas de barras en las que se traza la intensidad relativa frente a m/z son las más comunes. En la figura 13.40 se muestra el espectro de masas del benceno en forma de gráfica de barras.

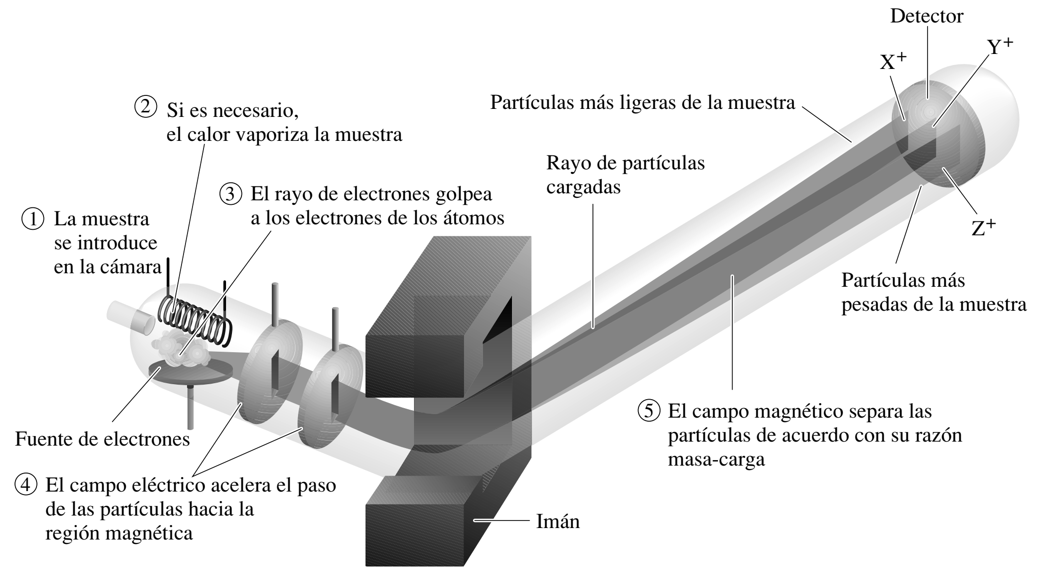


FIGURA 13.39 Diagrama de un espectrómetro de masas. Sólo se detectan iones positivos. El catión X^+ tiene la razón masa-carga más baja y su trayectoria es desviada más por el imán. El catión Z^+ tiene la razón masa-carga más alta y su trayectoria es desviada menos. (Adaptado, con autorización, de M. Silberberg, *Chemistry*, McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 54.)

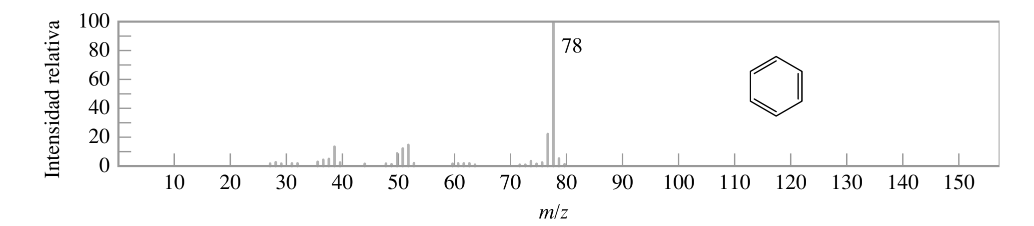


FIGURA 13.40 El espectro de masas del benceno. El pico en *m/z* = 78 corresponde al ion molecular C_6H_6.

El espectro de masas del benceno es relativamente simple e ilustra algo de la información que proporciona la espectrometría de masas. El pico más intenso en el espectro de masas se llama **pico base** y se le asigna una intensidad relativa de 100. Las abundancias de los iones son proporcionales a las intensidades de los picos y se reportan como intensidades relativas al pico base. El pico base en el espectro de masas del benceno corresponde al ion molecular (M^+) a $m/z = 78$.

Benceno + e^- (Electrón) ⟶ Ion molecular del benceno + $2e^-$ (Dos electrones)

El benceno no experimenta una fragmentación extensa; ninguno de los fragmentos iónicos en su espectro de masas es tan abundante como el ion molecular.

Hay un pico pequeño una unidad de masa más alto que M^+ en el espectro de masas del benceno. ¿Cuál es el origen de este pico? Lo que se observa en la figura 13.40 como un espectro de masas único, en realidad es un traslape de los espectros de tres bencenos isotópicamente distintos. La mayoría de las moléculas de benceno sólo contienen ^{12}C y ^{1}H y tienen una masa molecular de 78. Proporciones más pequeñas de moléculas de benceno contienen ^{13}C en lugar de uno de los átomos ^{12}C, o ^{2}H en lugar de uno de los protones. Ambas de estas especies tienen una masa molecular de 79.

93.4% (todos los carbonos son ^{12}C) Da M^+ 78

6.5% (* = ^{13}C) Da M^+ 79

0.1% (todos los carbonos son ^{12}C) Da M^+ 79

No sólo el pico del ion molecular sino todos los picos en el espectro de masas del benceno están acompañados por un pico más pequeño una unidad de masa más grande. En efecto, debido a que todos los compuestos orgánicos contienen carbono y la mayoría contienen hidrógeno, aparecerán **agrupamientos isotópicos** similares en los espectros de masas de todos los compuestos orgánicos.

Los agrupamientos isotópicos son evidentes en especial cuando átomos como el bromo y el cloro están presentes en un compuesto orgánico. Las razones naturales de los isótopos en estos elementos son

$$\frac{^{37}Cl}{^{37}Cl} = \frac{100}{32.7} \qquad \frac{^{79}Br}{^{81}Br} = \frac{100}{97.5}$$

En la figura 13.41 se presenta el espectro de masas del clorobenceno. Hay dos picos de ion molecular prominentes, uno en m/z 112 para $C_6H_5{}^{35}Cl$ y el otro en m/z 114 para $C_6H_5{}^{37}Cl$. El pico en m/z 112 es tres veces más intenso que el de m/z 114.

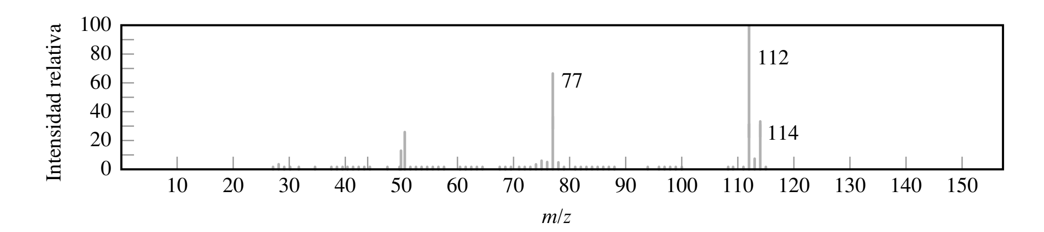


FIGURA 13.41 El espectro de masas del clorobenceno.

PROBLEMA 13.23

Saber qué es lo que se busca con respecto a los agrupamientos isotópicos puede ayudar a interpretar espectros de masas. ¿Cuántos picos esperaría ver para el ion molecular en cada uno de los siguientes compuestos? ¿En qué valores *m/z* aparecerían estos picos? (Ignore los picos pequeños debidos a ^{13}C y ^{2}H.)

a) *p*-Diclorobenceno

b) *o*-Diclorobenceno

c) *p*-Dibromobenceno

d) *p*-Bromoclorobenceno

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Los dos isótopos del cloro son ^{35}Cl y ^{37}Cl. Habrá tres formas isotópicamente diferentes del *p*-diclorobenceno presentes. Tienen las estructuras mostradas como sigue. Cada una tendrá un pico M^+ en un valor diferente de *m/z*.

^{35}Cl–C_6H_4–^{35}Cl *m/z* 146 ^{35}Cl–C_6H_4–^{37}Cl *m/z* 148 ^{37}Cl–C_6H_4–^{37}Cl *m/z* 150

A diferencia del caso del benceno, en el cual la ionización implica pérdida de un electrón π del anillo, la ionización inducida por impacto electrónico del clorobenceno implica pérdida de un electrón de un par no compartido de cloro. Entonces el ion molecular se fragmenta por la ruptura del enlace carbono-cloro.

:Cl̈–C_6H_5 $\xrightarrow{e^-}$:Cl̈⁺–C_6H_5 ⟶ :Cl̈· + $^{+}C_6H_5$

Clorobenceno; Ion molecular de clorobenceno; Átomo de cloro; Catión fenilo *m/z* 77

El pico de *m/z* 77 en el espectro de masas del clorobenceno en la figura 13.41 se atribuye a esta fragmentación. Debido a que no hay pico de intensidad significativa dos unidades de masa atómica más altas, se sabe que el catión responsable del pico de *m/z* 77 no puede contener cloro.

Algunas clases de compuestos son tan propensas a la fragmentación que el pico del ion molecular es muy débil. El pico base en la mayoría de los alcanos no ramificados, por ejemplo, es *m/z* 43, el cual es seguido por picos de intensidad decreciente con valores *m/z* de 57, 71, 85, etc. Estos picos corresponden a la ruptura de cada enlace carbono-carbono posible en la molécula. Este patrón es evidente en el espectro de masas del decano, presentado en la figura 13.42. Los puntos de ruptura están indicados en el siguiente diagrama:

$H_3C—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$ M^+ 142

43, 57, 71, 85, 99, 113, 127

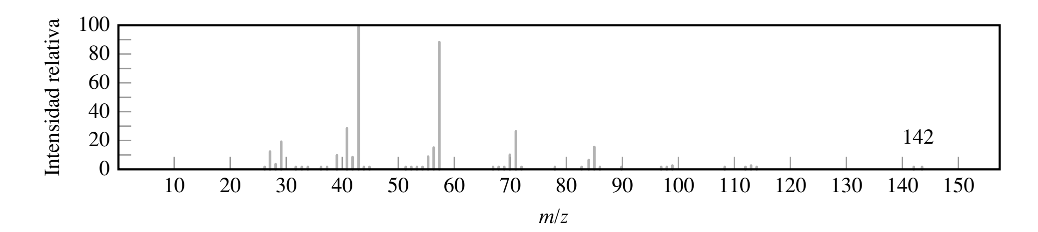


FIGURA 13.42 El espectro de masas del decano. El pico para el ion molecular es pequeño en extremo. Los picos más prominentes surgen por fragmentación.

Muchas fragmentaciones en la espectrometría de masas proceden de tal manera que forman un carbocatión estable, y se aplican los principios que se han desarrollado respecto a la estabilidad de los carbocationes. Los alquilbencenos del tipo $C_6H_5CH_2R$ experimentan la ruptura del enlace con el carbono bencílico para formar *m/z* 91 como el pico base. El espectro de masas en la figura 13.43 y el siguiente diagrama de fragmentación ilustra esto para el propilbenceno.

C_6H_5—CH_2—CH_2—CH_3 M^+ 120

91

La estructura del catión tropilio se presenta en la sección 11.21.

Aunque es probable que esta ruptura sea causada por la estabilidad del catión bencilo, se ha obtenido evidencia que sugiere que el catión tropilio, formado por rearreglo del catión bencilo, en realidad es la especie responsable del pico.

PROBLEMA 13.24

El pico base aparece a *m/z* 105 para uno de los siguientes compuestos y a *m/z* 119 para los otros dos. Relacione los compuestos con los valores *m/z* apropiados para sus picos base.

CH_2CH_3 / H_3C / CH_3 $CH_2CH_2CH_3$ / CH_3 CH_3CHCH_3 / CH_3

Entender cómo se fragmentan las moléculas con el impacto electrónico permite analizar un espectro de masas con suficiente detalle para deducir la estructura de un compuesto desconocido. Se han examinado miles de compuestos de estructura conocida por espectrometría de masas, y los patrones de fragmentación que caracterizan a diferentes clases están bien documentados. A medida que se cubran diversos grupos en los capítulos siguientes, se describirán aspectos de su comportamiento de fragmentación bajo condiciones de impacto electrónico.

13.23 LA FÓRMULA MOLECULAR COMO UNA CLAVE PARA LA ESTRUCTURA

Como se acaba de ver, interpretar los patrones de fragmentación en un espectro de masas en función de las unidades estructurales de una molécula hace de la espectrometría de masas mucho más que sólo una herramienta para determinar pesos moleculares. No obstante, aun el peso molecular puede proporcionar más información de la que se pudiera pensar.

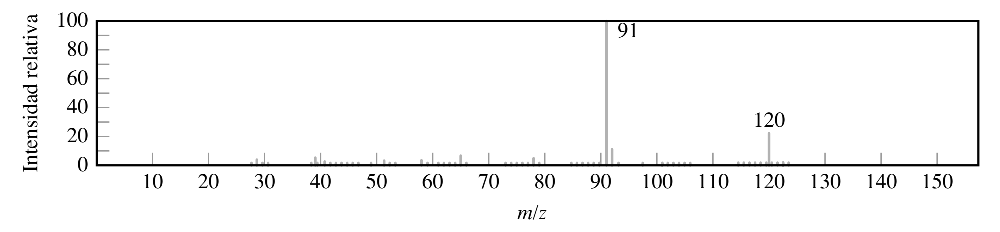


FIGURA 13.43 El espectro de masas del propilbenceno. El pico más intenso es $C_7H_7^+$.

Cromatografía de gases, CG/EM y EM/EM

Todos los espectros en este capítulo (RMN de ^{1}H, RMN de ^{13}C, IR, UV-VIS y EM) se obtuvieron usando sustancias puras. Es mucho más común, sin embargo, encontrar una sustancia orgánica, ya sea formada como el producto de una reacción química o aislada de fuentes naturales, como un componente de una mezcla. En la última mitad del siglo xx se dio una revolución en los métodos disponibles para la *identificación* de los compuestos orgánicos, acompañada de avances notables en los métodos para su *separación* y *purificación.*

Los métodos clásicos para la separación y purificación incluyen destilación fraccionada de líquidos y recristalización de sólidos; estos dos métodos se incluyen regularmente en las partes iniciales de los cursos de laboratorio de química orgánica. Debido a que pueden ser adaptados para trabajar a gran escala, la destilación fraccionada y la recristalización son los métodos preferidos para purificar sustancias orgánicas en las industrias farmacéutica y química.

Algunos otros métodos son más apropiados para separar cantidades pequeñas de material en trabajos a escala de laboratorio y es donde se usan con más frecuencia. En efecto, su capacidad para tratar con cantidades extremadamente pequeñas es la ventaja de diversos métodos que juntos abarcan las diferentes formas de la **cromatografía**. El primer paso en todos los tipos de cromatografía implica la absorción de la muestra en algún material llamado *fase estacionaria.* A continuación, se permite que una segunda fase (la fase *móvil*) se mueva a través de la fase estacionaria. Dependiendo de las propiedades de las dos fases y los componentes de la mezcla, ésta se separa en sus componentes de acuerdo con la velocidad en que cada uno es eliminado de la fase estacionaria por la fase móvil.

En la **cromatografía de gases** (CG), la fase estacionaria consiste en partículas de un soporte sólido inerte recubiertas con un líquido de punto de ebullición elevado y la fase móvil es un gas, por lo general helio. En la figura 13.44 se muestra un cromatógrafo de gases típico. La muestra es inyectada con una jeringa hasta el bloque calentado donde una corriente de helio la lleva hasta una columna enrollada llena con la fase estacionaria. Los componentes de la mezcla pasan por la columna a diferentes velocidades. Se dice que tienen *tiempos de retención* diferentes. La cromatografía de gases también se conoce como *cromatografía de partición gas-líquido*, porque la técnica depende de cómo se separen las sustancias diferentes entre la fase gaseosa (dispersa en el gas transportador helio) y la fase líquida (disuelta en el recubrimiento en las partículas del soporte sólido).

De manera típica, los gases de salida de un cromatógrafo de gases son pasados por un detector, el cual envía una señal a un registrador siempre que una sustancia diferente del gas transportador puro sale de la columna. Por tanto, se determina el número de componentes de una mezcla contando el número de picos en una gráfica. Es una buena práctica realizar el análisis bajo diferentes condiciones variando la fase líquida, la temperatura y la velocidad de flujo del gas transportador a fin de asegurar que dos sustancias no salgan juntas formando un solo pico bajo las condiciones originales. La cromatografía de gases también puede usarse para identificar los componentes de una mezcla al comparar sus tiempos de retención con los de las muestras auténticas.

En la **cromatografía de gases/espectrometría de masas** (CG/EM) el gas de salida de un cromatógrafo de gases se pasa a un espectrómetro de masas y se hace un espectro de masas cada pocos milisegundos. Por tanto, la cromatografía de gases se usa para se-

(*continúa*)

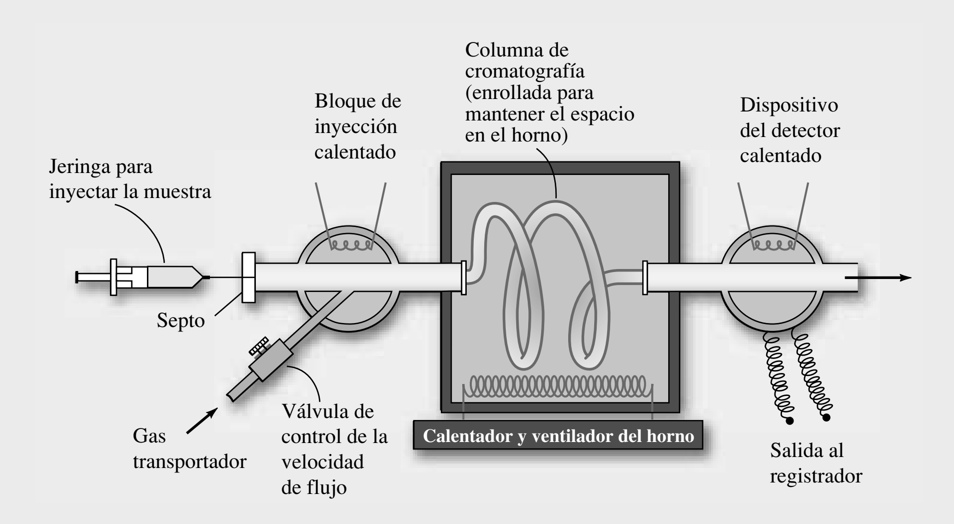


FIGURA 13.44 Diagrama de un cromatógrafo de gases. Cuando se conecta a un espectrómetro de masas como en la CG/EM, los gases de salida se separan en dos flujos a medida que salen de la columna. Un flujo va al detector, el otro al espectrómetro de masas. (Adaptado, con autorización, de H. D. Durst y G. W. Gokel, *Experimental Organic Chemistry*, 2a. ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1987.)

(continuación)
parar una mezcla, y la espectrometría de masas se usa para analizarla. La CG/EM es una técnica analítica muy eficaz. Una de sus aplicaciones más conocidas se da en el examen a atletas en busca de esteroides, estimulantes y otros fármacos que aumentan el rendimiento. Estos fármacos son convertidos en el cuerpo en derivados llamados *metabolitos*, que luego son excretados en la orina. Cuando la orina se analiza con la técnica CG/EM, los espectros de masas de sus componentes orgánicos son identificados por comparación con los espectros de masas de metabolitos conocidos almacenados en la computadora del instrumento. Usando un procedimiento similar, se analiza la orina de los recién nacidos por CG/EM para identificar metabolitos marcadores de trastornos genéticos, que pueden ser tratados si se detectan con anticipación. La CG/EM también se usa para detectar y medir la concentración de hidrocarburos halogenados en el agua potable.

Aunque la CG/EM es el método analítico más usado que combina una separación cromatográfica con el poder de identificación de la espectrometría de masas, no es el único. Los químicos han acoplado espectrómetros de masas a la mayoría de los instrumentos que se usan para separar mezclas. Quizás el último es la **espectrometría de masas/espectrometría de masas** (EM/EM), en la cual un espectrómetro de masas genera y separa los iones moleculares de los componentes de una mezcla y un segundo espectrómetro de masas examina sus patrones de fragmentación.

Un ejemplo relativamente simple es la **regla del nitrógeno**. Una molécula con un número non de nitrógenos tiene un peso molecular non; una molécula con sólo C, H y O, o con un número par de nitrógenos tiene un peso molecular par.

	Anilina (C_6H_7N)	*p*-Nitroanilina ($C_6H_6N_2O_2$)	2,4-Dinitroanilina ($C_6H_5N_3O_4$)
Peso molecular:	93	138	183

Un segundo ejemplo concierne a compuestos diferentes que tienen el mismo peso molecular, pero fórmulas moleculares diferentes, como el heptano y el acetato de ciclopropilo.

$CH_3(CH_2)_5CH_3$ — Heptano (C_7H_{16})

CH_3COO–ciclopropilo — Acetato de ciclopropilo ($C_5H_8O_2$)

No se pueden duplicar estos pesos moleculares para C_7H_{16} y $C_5H_8O_2$ usando los pesos atómicos que se encuentran en la tabla periódica. Esos valores son para la mezcla de isótopos según su abundancia natural. Los valores exactos son 12.00000 para ^{12}C, 1.00783 para ^{1}H y 15.9949 para ^{16}O.

Debido a que por lo normal se redondean los pesos moleculares a números enteros, ambos tienen un peso molecular de 100 y ambos tienen un pico para su ion molecular a *m*/*z* 100 en un espectro de masas típico. Recuerde, sin embargo, que los espectros de masas contienen agrupamientos isotópicos que difieren de acuerdo con los isótopos presentes en cada ion. Usando los valores exactos para los isótopos principales de C, H y O, se calculan las *masas exactas* de *m*/*z* de 100.1253 y 100.0524 para los iones moleculares del heptano (C_7H_{16}) y el acetato de ciclopropilo ($C_5H_8O_2$), respectivamente. Por muy parecidos que sean estos valores, es posible distinguir entre ellos usando un *espectrómetro de masas de alta resolución*. Esto significa que la masa exacta de un ion molecular por lo general puede traducirse en una fórmula molecular única.

Una vez que se tiene la fórmula molecular, proporciona información que limita la cantidad de estructuras escritas por ensayo y error. Considere, por ejemplo, el heptano y su fórmula molecular de C_7H_{16}. Se sabe de inmediato que la fórmula molecular pertenece a un alcano porque corresponde a C_nH_{2n+2}.

¿Qué pasa con una sustancia con la fórmula molecular C_7H_{14}? Este compuesto no puede ser un alcano sino un cicloalcano o un alqueno, porque ambas clases de hidrocarburos corresponden a la fórmula molecular general C_nH_{2n}. *Siempre que un anillo o un enlace doble estén presentes en una molécula orgánica, su fórmula molecular tiene dos átomos de hidrógeno menos que la de un alcano con el mismo número de carbonos.*

La relación entre fórmulas moleculares, enlaces múltiples y anillos se denomina *índice de deficiencia de hidrógeno* y puede expresarse con la ecuación:

$$\text{Índice de deficiencia de hidrógeno} = \tfrac{1}{2}(C_nH_{2n+2} - C_nH_x)$$

donde C_nH_x es la fórmula molecular del compuesto.

Otros términos que significan lo mismo que el índice de deficiencia de hidrógeno son *elementos de insaturación*, *sitios de insaturación* y *suma de enlaces dobles y anillos.*

Una molécula que tiene una fórmula molecular de C_7H_{14} tiene un índice de deficiencia de hidrógeno de 1:

$$\text{Índice de deficiencia de hidrógeno} = \tfrac{1}{2}(C_7H_{16} - C_7H_{14})$$

$$\text{Índice de deficiencia de hidrógeno} = \tfrac{1}{2}(2) = 1$$

Por tanto, el compuesto tiene un anillo o un enlace doble. No puede tener un enlace triple.

Una molécula de fórmula molecular C_7H_{12} tiene cuatro hidrógenos menos que el alcano correspondiente. Tiene un índice de deficiencia de hidrógeno de 2 y puede tener dos anillos, dos enlaces dobles, un anillo y un enlace doble o un enlace triple.

¿Qué pasa con sustancias distintas a los hidrocarburos, 1-heptanol [$CH_3(CH_2)_5CH_2OH$], por ejemplo? Su fórmula molecular ($C_7H_{16}O$) contiene la misma razón carbono-hidrógeno que el heptano y, como el heptano, no tiene enlaces dobles ni anillos. El acetato de ciclopropilo ($C_5H_8O_2$), cuya estructura se ha dado al principio de esta sección, tiene un anillo y un enlace doble y un índice de deficiencia de hidrógeno de 2. *Los átomos de oxígeno no tienen efecto en el índice de deficiencia de hidrógeno*.

Un sustituyente halógeno, como el hidrógeno, es monovalente y cuando está presente en una fórmula molecular es tratado como si fuera hidrógeno para propósitos de conteo.

Puede encontrarse una exposición más detallada de la deficiencia de hidrógeno en el ejemplar de mayo de 1995 de *Journal of Chemical Education*, pp. 245-248.

¿Cómo se distingue entre anillos y enlaces dobles? Esta pieza adicional de información proviene de experimentos de hidrogenación catalítica en los que la cantidad de hidrógeno consumido se mide con exactitud. Cada uno de los enlaces dobles de la molécula consume un equivalente molar de hidrógeno, pero los anillos no son afectados. Por ejemplo, una sustancia con una deficiencia de hidrógeno de 5 que consume 3 moles de hidrógeno, debe tener dos anillos.

PROBLEMA 13.25

¿Cuántos anillos están presentes en cada uno de los siguientes compuestos? Cada uno consume 2 moles de hidrógeno en la hidrogenación catalítica.

a) $C_{10}H_{18}$
b) C_8H_8
c) $C_8H_8Cl_2$
d) C_8H_8O
e) $C_8H_{10}O_2$
f) C_8H_9ClO

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La fórmula molecular $C_{10}H_{18}$ contiene cuatro hidrógenos menos que el alcano que tiene el mismo número de átomos de carbono ($C_{10}H_{22}$). Por consiguiente, el índice de deficiencia de hidrógeno de este compuesto es 2. Debido a que consume dos equivalentes molares de hidrógeno en la hidrogenación catalítica, debe tener ya sea dos enlaces dobles y ningún anillo o un enlace triple.

13.24 RESUMEN

Sección 13.1 La determinación de la estructura en la química orgánica actual depende mucho de métodos instrumentales. Varios de los más usados dependen de la absorción de radiación electromagnética.

Sección 13.2 La absorción de radiación electromagnética causa que una molécula se excite a partir de su estado más estable (el estado *basal*) a un estado de energía mayor (un estado *excitado*).

Método espectroscópico	***Transiciones entre***
Resonancia magnética nuclear	Estados de espín nuclear de un átomo
Infrarrojo	Estados vibratorios
Ultravioleta-visible	Estados electrónicos

La espectrometría de masas no se basa en la absorción de radiación electromagnética, sino que observa lo que sucede cuando una sustancia es ionizada por colisión con un electrón de energía alta.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H

Sección 13.3 En presencia de un campo magnético externo, los estados de espín nuclear $+\frac{1}{2}$ y $-\frac{1}{2}$ de un protón tienen energías ligeramente diferentes.

Sección 13.4 La energía requerida para "voltear" el espín de un protón desde el estado espín de energía menor al estado mayor, depende del grado en que un núcleo está protegido del campo magnético externo por los electrones de la molécula.

Sección 13.5 Los protones en ambientes diferentes dentro de una molécula tienen **desplazamientos químicos** diferentes; es decir, experimentan diferentes grados de protección. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) a partir del tetrametilsilano (TMS). En la tabla 13.1 se listan los desplazamientos químicos característicos para varios tipos de protones.

Sección 13.6 Además del *desplazamiento químico*, un espectro de RMN de ^{1}H proporciona información estructural basada en:

Número de señales, que indica cuántas clases diferentes de protones hay.

Áreas integradas, que indica las razones de las varias clases de protones.

Patrón de desdoblamiento, que da información acerca del número de protones que están a una distancia de dos o tres enlaces del que está dando la señal.

Sección 13.7 El **desdoblamiento espín-espín** de las señales de RMN resulta del acoplamiento de los espines nucleares que están separados por dos enlaces (*acoplamiento geminal*) o tres enlaces (*acoplamiento vecinal*).



Los hidrógenos geminales están separados por dos enlaces

Los hidrógenos vecinales están separados por tres enlaces

En los casos más simples, el número de picos en los cuales se rompe una señal es igual a $n + 1$, donde n es el número de protones a los que el protón en cuestión está acoplado. *Los protones que tienen el mismo desplazamiento químico no desdoblan su señal entre sí.*

Sección 13.8 Los protones metilo de un grupo etilo aparecen como un *triplete* y los protones metileno como un *cuarteto* en compuestos del tipo CH_3CH_2X.

Sección 13.9 Los protones metilo de un grupo isopropilo aparecen como un *doblete* y los protones metino como un *septeto* en compuestos del tipo $(CH_3)_2CHX$.

Sección 13.10 Un *doblete de dobletes* caracteriza a las señales para los protones del tipo mostrado (donde W, X, Y y Z no son H ni átomos que se desdoblan con el H).

```
     X   Y
     |   |
W—C—C—Z
     |   |
     H   H
```

Sección 13.11 Pueden resultar patrones de desdoblamiento complicados cuando un protón se acopla en forma desigual con dos o más protones que son diferentes entre sí.

Sección 13.12 El desdoblamiento resultante del acoplamiento con el protón O—H de alcoholes por lo normal no se observa, debido a que el protón hidroxilo experimenta un intercambio intermolecular rápido con otras moléculas de alcohol, lo cual lo "desacopla" de otros protones en la molécula.

Sección 13.13 Muchos procesos, como los cambios conformacionales, tienen lugar muy rápido y no pueden ser detectados por la RMN. En consecuencia, la RMN proporciona información sobre el ambiente *promedio* de un protón. Por ejemplo, el ciclohexano forma un solo pico para sus 12 protones aun cuando, en cualquier instante, 6 son axiales y 6 son ecuatoriales.

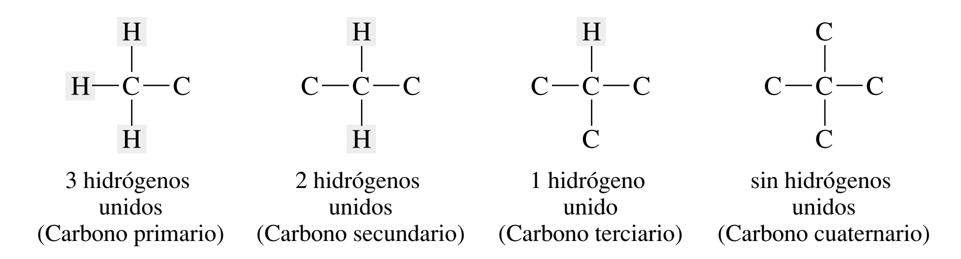
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{13}C

Sección 13.14 El ^{13}C tiene un espín nuclear de $\pm\frac{1}{2}$ pero sólo alrededor de 1% de todos los carbonos en una muestra son ^{13}C. No obstante, pueden obtenerse espectros de RMN de ^{13}C de alta calidad por técnicas de TF por pulsos y son un complemento útil a los espectros de RMN de ^{1}H.

Sección 13.15 Las señales de ^{13}C están más separadas entre sí que las señales de los protones, y los espectros de RMN de ^{13}C son relativamente fáciles de interpretar. En la tabla 13.3 se muestran los valores del desplazamiento químico para el carbono en varios ambientes.

Sección 13.16 Los espectros de RMN de ^{13}C rara vez están integrados debido a que la técnica de TF por pulsos distorsiona las intensidades de las señales.

Sección 13.17 Las señales de carbono por lo normal aparecen como singuletes, pero se dispone de varias técnicas que permiten distinguir entre las varias clases de carbono mostradas.



Sección 13.18 Una de las técnicas especiales para distinguir carbonos de acuerdo con el número de hidrógenos unidos a él, se llama **DEPT**. Una serie de mediciones de RMN usando diferentes secuencias de pulsos forma picos normales, anulados e invertidos que permiten la asignación de carbonos primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios.

Sección 13.19 Las técnicas de RMN 2D son mejoras que en ocasiones son útiles para obtener información estructural adicional. Un espectro ^{1}H-^{1}H COSY revela cuáles protones están acoplados con el espín de otros protones, lo cual ayuda a determinar la conectividad. Un espectro HETCOR muestra las conexiones C—H al correlacionar los desplazamientos químicos de ^{13}C y de ^{1}H.

Espectroscopia de infrarrojo

Sección 13.20 La espectroscopia de infrarrojo sondea la estructura molecular al examinar transiciones entre niveles de energía vibratoria usando radiación electromagnética en el intervalo de 625 a 4 000 cm^{-1}. La presencia o ausencia de un pico a una frecuencia característica indica si un determinado *grupo funcional* está presente. En la tabla 13.4 se listan las frecuencias de absorción de IR para unidades estructurales comunes.

Espectroscopia de ultravioleta-visible

Sección 13.21 Las transiciones entre niveles de energía electrónica que implican radiación electromagnética en el intervalo de 200 a 800 nm forman la base de la espectroscopia de UV-VIS. Los picos de absorción tienden a ser anchos pero con frecuencia son útiles para indicar la presencia de sistemas de *electrones* π particulares dentro de una molécula.

Espectrometría de masas

Sección 13.22 La espectrometría de masas aprovecha la información obtenida cuando una molécula es ionizada por impacto electrónico y luego se disocia en fragmentos más pequeños. Los iones positivos son separados y detectados de acuerdo con su razón masa-carga (m/z). Al examinar los fragmentos y al conocer cómo las clases de moléculas se disocian por el impacto electrónico, se puede deducir la estructura de un compuesto. La espectrometría de masas es bastante sensible; apenas 10^{-9} g del compuesto es suficiente para el análisis.

Sección 13.23 La fórmula molecular de un compuesto proporciona información sobre el número de enlaces dobles y anillos que contiene, y es un complemento útil de los métodos espectroscópicos para la determinación de la estructura.

PROBLEMAS

13.26 Cada uno de los siguientes compuestos se caracteriza por un espectro de RMN de ^{1}H que consiste sólo de un pico único que tiene indicado el desplazamiento químico. Identifique cada compuesto.

a) C_8H_{18}; δ 0.9
b) C_5H_{10}; δ 1.5
c) C_8H_8; δ 5.8
d) C_4H_9Br; δ 1.8
e) $C_2H_4Cl_2$; δ 3.7
f) $C_2H_3Cl_3$; δ 2.7
g) $C_5H_8Cl_4$; δ 3.7
h) $C_{12}H_{18}$; δ 2.2
i) $C_3H_6Br_2$; δ 2.6

13.27 Cada uno de los siguientes compuestos se caracteriza por un espectro de RMN de ^{1}H que consiste de dos picos, ambos singuletes, que tienen indicados los desplazamientos químicos. Identifique cada compuesto.

a) C_6H_8; δ 2.7 (4H) y 5.6 (4H)
b) $C_5H_{11}Br$; δ 1.1 (9H) y 3.3 (2H)
c) $C_6H_{12}O$; δ 1.1 (9H) y 2.1 (3H)
d) $C_6H_{10}O_2$; δ 2.2 (6H) y 2.7 (4H)

13.28 Deduzca la estructura de cada uno de los siguientes compuestos con base en sus espectros de RMN de ^{1}H y fórmulas moleculares:

a) C_8H_{10}; δ 1.2 (triplete, 3H)
δ 2.6 (cuarteto, 2H)
δ 7.1 (singulete ancho, 5H)

b) $C_{10}H_{14}$; δ 1.3 (singulete, 9H)
δ 7.0 a 7.5 (multiplete, 5H)

c) C_6H_{14}; δ 0.8 (doblete, 12H)
δ 1.4 (septeto, 2H)

d) C_6H_{12}; δ 0.9 (triplete, 3H)
δ 1.6 (singulete, 3H)
δ 1.7 (singulete, 3H)
δ 2.0 (penteto, 2H)
δ 5.1 (triplete, 1H)

e) $C_4H_6Cl_4$; δ 3.9 (doblete, 4H)
δ 4.6 (triplete, 2H)

f) $C_4H_6Cl_2$; δ 2.2 (singulete, 3H)
δ 4.1 (doblete, 2H)
δ 5.7 (triplete, 1H)

g) C_3H_7ClO; δ 2.0 (penteto, 2H)
δ 2.8 (singulete, 1H)
δ 3.7 (triplete, 2H)
δ 3.8 (triplete, 2H)

h) $C_{14}H_{14}$; δ 2.9 (singulete, 4H)
δ 7.1 (singulete ancho, 10H)

13.29 De entre los compuestos isoméricos de fórmula molecular C_4H_9Cl, escoja el que tiene un espectro de RMN de ^{1}H que

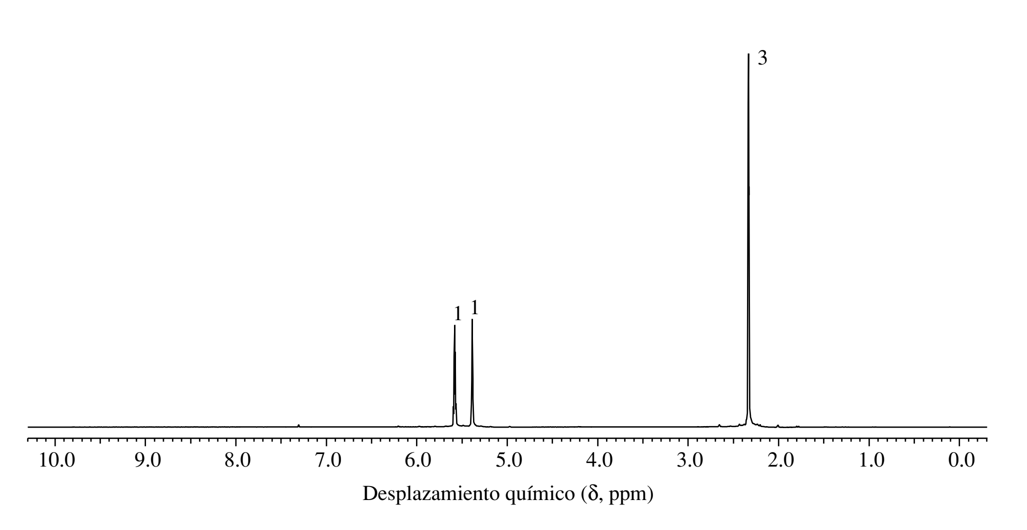


FIGURA 13.45 El espectro de RMN de ^{1}H a 200 MHz del isómero A de C_3H_5Br (problema 13.30*a*).

a) Contiene sólo un pico único

b) Tiene varios picos incluyendo un doblete en δ 3.4

c) Tiene varios picos incluyendo un triplete en δ 3.5

d) Tiene varios picos incluyendo dos señales distintas para tres protones, una de ellas es un triplete en δ 1.0 y la otra un doblete en δ 1.5

13.30 Identifique los isómeros C_3H_5Br con base en la siguiente información:

a) El isómero A tiene el espectro de RMN de ^{1}H mostrado en la figura 13.45.

b) El isómero B tiene tres picos en su espectro de RMN de ^{13}C: δ 32.6 (CH_2), 118.8 (CH_2) y 134.2 (CH).

c) El isómero C tiene dos picos en su espectro de RMN de ^{13}C: δ 12.0 (CH_2) y 16.8 (CH). El pico a campo bajo es sólo la mitad de intenso que el de campo alto.

13.31 Identifique cada uno de los isómeros $C_4H_{10}O$ con base en sus espectros de RMN de ^{13}C:

a) δ 18.9 (CH_3) (dos carbonos)
δ 30.8 (CH) (un carbono)
δ 69.4 (CH_2) (un carbono)

b) δ 10.0 (CH_3)
δ 22.7 (CH_3)
δ 32.0 (CH_2)
δ 69.2 (CH)

c) δ 31.2 (CH_3) (tres carbonos)
δ 68.9 (C) (un carbono)

13.32 Identifique los isómeros C_6H_{14} con base en sus espectros de RMN de ^{13}C:

a) δ 19.1 (CH_3)
δ 33.9 (CH)

b) δ 13.7 (CH_3)
δ 22.8 (CH_2)
δ 31.9 (CH_2)

c) δ 11.1 (CH_3)
δ 18.4 (CH_3)
δ 29.1 (CH_2)
δ 36.4 (CH)

d) δ 8.5 (CH_3)
δ 28.7 (CH_3)
δ 30.2 (C)
δ 36.5 (CH_2)

e) δ 14.0 (CH_3)
δ 20.5 (CH_2)
δ 22.4 (CH_3)
δ 27.6 (CH)
δ 41.6 (CH_2)

13.33 Un compuesto (C_4H_6) tiene dos señales de intensidad aproximadamente igual en su espectro de RMN de ^{13}C; una es de un carbono CH_2 en δ 30.2, la otra de un CH en δ 136. Identifique el compuesto.

13.34 Un compuesto ($C_3H_7ClO_2$) exhibió tres picos en su espectro de RMN de ^{13}C en δ 46.8 (CH_2), δ 63.5 (CH_2) y δ 72.0 (CH). Excluyendo los compuestos que tienen Cl y OH en el mismo carbono, que son inestables, ¿cuál es la estructura más razonable para este compuesto?

13.35 De entre los compuestos clorobenceno, *o*-diclorobenceno y *p*-diclorobenceno, escoja el que

a) Dé el espectro de RMN de ^{1}H más simple

b) Dé el espectro de RMN de ^{13}C más simple

c) Tiene tres picos en su espectro de RMN de ^{13}C

d) Tiene cuatro picos en su espectro de RMN de ^{13}C

El problema 13.36 fue tomado de un experimento diseñado para laboratorios de introducción a la química orgánica descrito en el ejemplar de marzo de 2003 de *Journal of Chemical Education*, pp. 311-312.

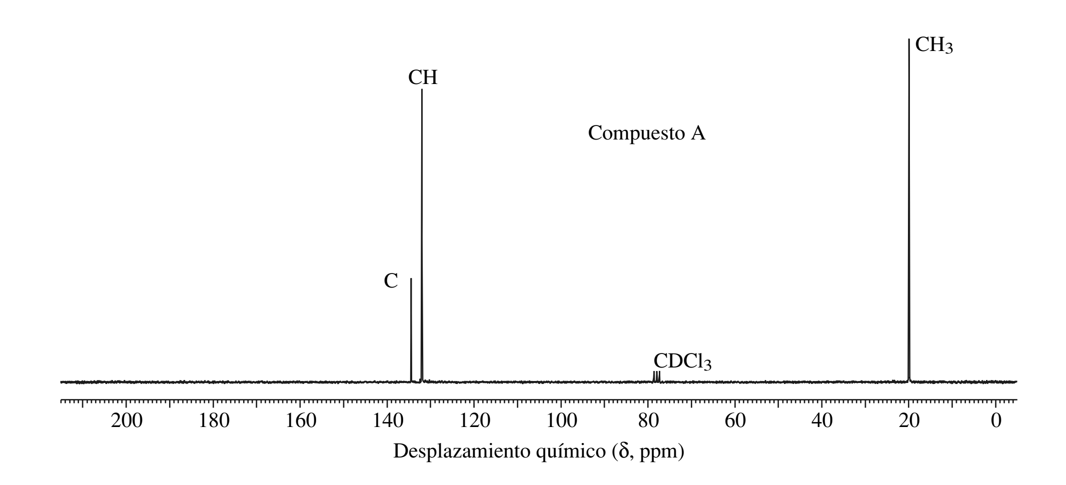
13.36 El espectro de RMN de ^{1}H del fluoreno tiene señales en δ 3.8 y δ 7.2 a 7.7 en una razón 1:4. Después de calentarlo con $NaOCH_3$ en CH_3OD a reflujo durante 15 minutos, las señales en δ 7.2 a 7.7 permanecieron, pero la que estaba en δ 3.8 había desaparecido. Sugiera una explicación y escriba un mecanismo para esta observación.

Fluoreno

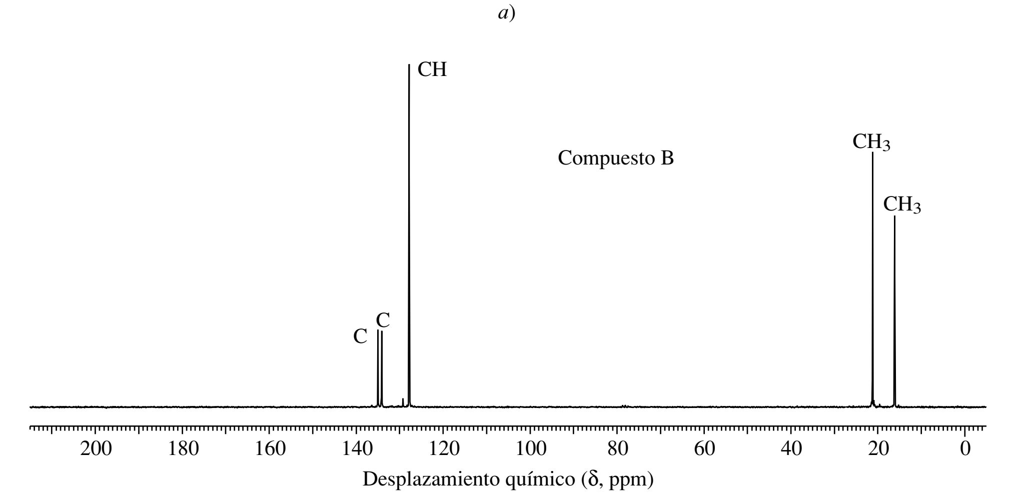
13.37 Los compuestos A y B son isómeros de fórmula molecular $C_{10}H_{14}$. Identifique cada uno con base en los espectros de RMN de ^{13}C presentados en la figura 13.46.

13.38 Un compuesto ($C_8H_{10}O$) tiene los espectros de IR y de RMN de ^{1}H presentados en la figura 13.47. ¿Cuál es su estructura?

13.39 Deduzca la estructura de un compuesto que tiene el espectro de masas y el espectro de RMN de ^{1}H presentados en la figura 13.48.



a)



b)

FIGURA 13.46 El espectro de RMN de ^{13}C de *a*) compuesto A y *b*) compuesto B, isómeros de $C_{10}H_{14}$ (problema 13.37).

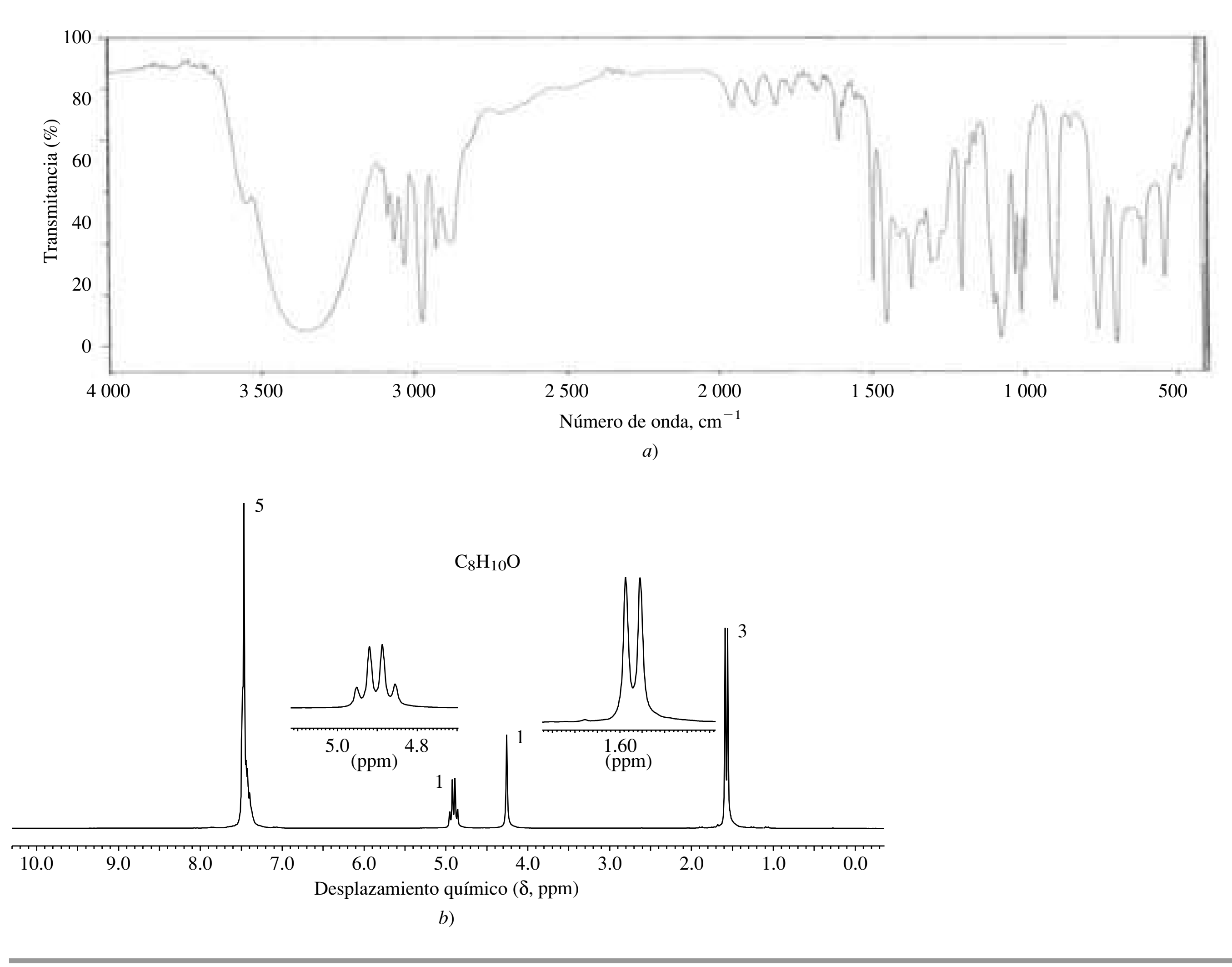


FIGURA 13.47 Espectros de *a*) IR y *b*) RMN de ^1H a 200 MHz de un compuesto $C_8H_{10}O$ (problema 13.38).

13.40 En la figura 13.49 se presentan varios tipos de datos espectroscópicos (IR, RMN de ^1H, RMN de ^{13}C y espectro de masas) para un compuesto particular. ¿Cuál es?

13.41 Prediga qué protones están más protegidos, ¿los protones interiores o exteriores de [24]anuleno?

13.42 El ^{19}F es el único isótopo de flúor que se encuentra en la naturaleza, y tiene un espín nuclear de $\pm\frac{1}{2}$.

a) ¿En cuántos picos se desdoblará la señal del protón en el espectro de RMN de ^1H del fluoruro de metilo?

b) ¿En cuántos picos se desdoblará la señal del flúor en el espectro de RMN de ^{19}F del fluoruro de metilo?

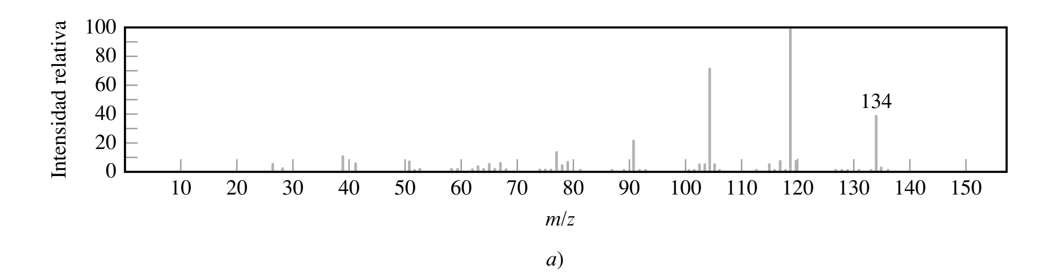
c) El desplazamiento químico de los protones del fluoruro de metilo es δ 4.3. Dado que la constante de acoplamiento ^1H—^{19}F geminal es 45 Hz, especifique los valores δ en los que se observan los picos en el espectro protónico de este compuesto a 200 MHz.

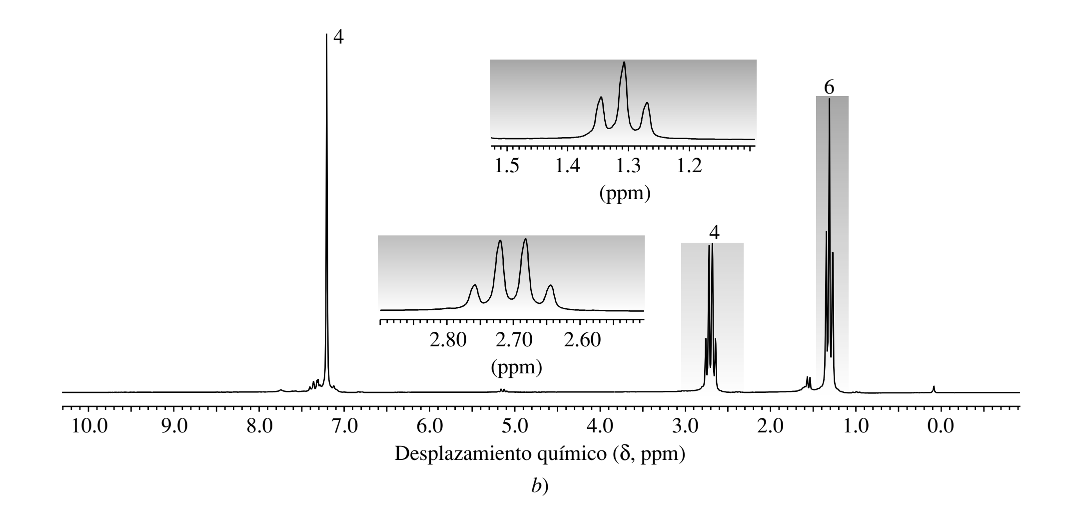
13.43 El ^{31}P es el único isótopo de fósforo presente en la naturaleza y tiene un espín nuclear de $\pm\frac{1}{2}$. El espectro de RMN de ^1H del fosfito de trimetilo, $(CH_3O)_3P$, exhibe un doblete para los protones metilo con un desplazamiento de 12 Hz.

a) ¿En cuántos picos se desdoblará la señal del ^{31}P?

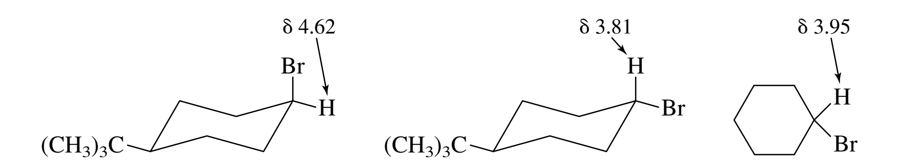
b) ¿Cuál es la diferencia en el desplazamiento químico (en hertz) entre los picos a campo más bajo y a campo más alto del multiplete del ^{31}P?

FIGURA 13.48 *a*) Espectro de masas y *b*) espectro de RMN de ^{1}H a 200 MHz de un compuesto (problema 13.39).





13.44 Se señaló en la sección 13.13 que un espectro de RMN es un espectro promedio de la población de las conformaciones de una molécula. A partir de los siguientes datos, estime los porcentajes de bromo axial y ecuatorial presentes en el bromociclohexano.



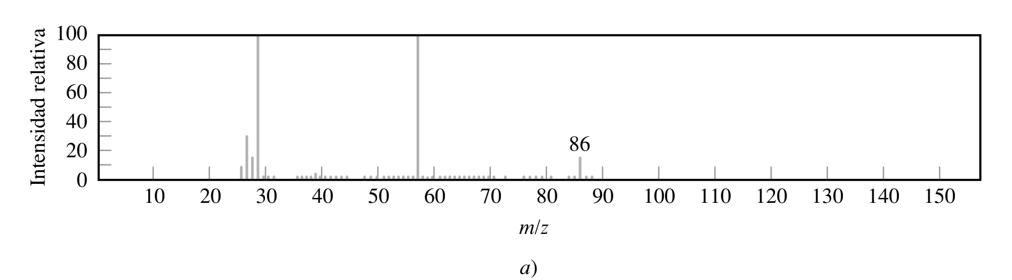
13.45 La espectroscopia de IR es un método inherentemente "más rápido" que la RMN, y un espectro de IR es una superposición de los espectros de las diversas conformaciones, en lugar de un promedio de ellas. Cuando el 1,2-dicloroetano se enfría por debajo de su punto de congelación, el material cristalino da un espectro de IR consistente con una sola especie que tiene un centro de simetría. A temperatura ambiente, el espectro de IR del 1,2-dicloroetano líquido retiene los picos presentes en el sólido, pero incluye también picos nuevos. Explique estas observaciones.

13.46 La *espectroscopia de microondas* se usa para explorar transiciones entre niveles de energía rotacional en moléculas.

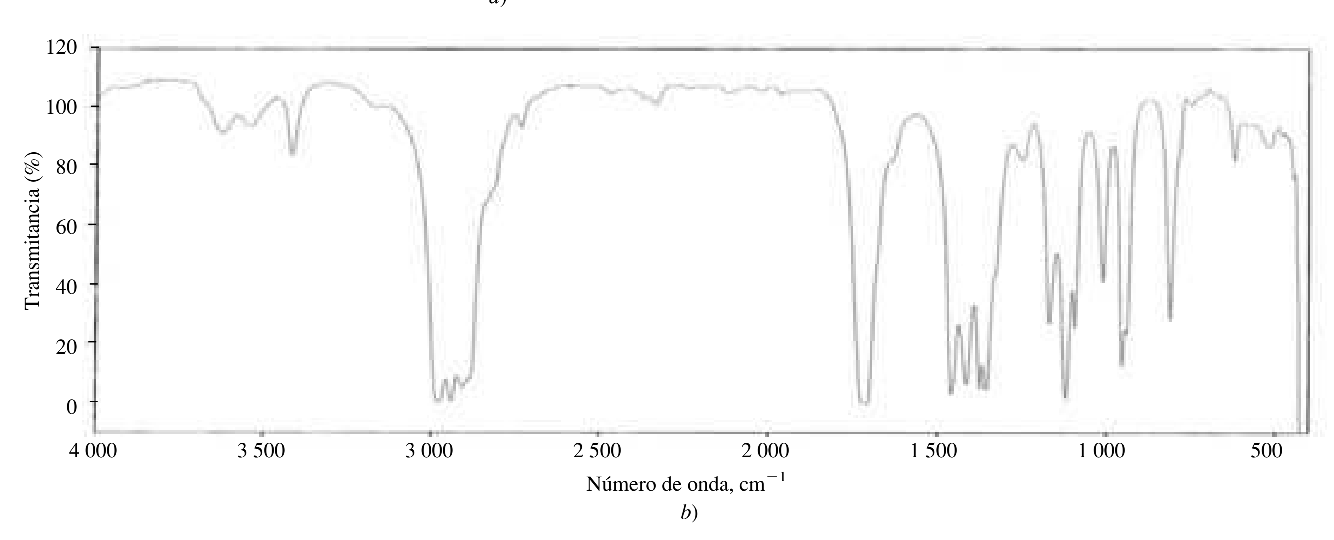
a) Una longitud de onda típica para microondas es 10^{-2} m, comparada con 10^{-5} m para la radiación de IR. ¿La separación energética entre los niveles de energía rotacional en una molécula es mayor o menor que la separación entre los niveles de energía vibratoria?

b) Los hornos de microondas cuecen los alimentos calentando el agua de los mismos. Al absorber radiación de microondas, el agua se excita hasta un estado de energía rotacional superior, y libera este exceso de energía como calor cuando se relaja a su estado basal. ¿Por qué los estados de energía vibratoria y electrónica no están implicados en este proceso?

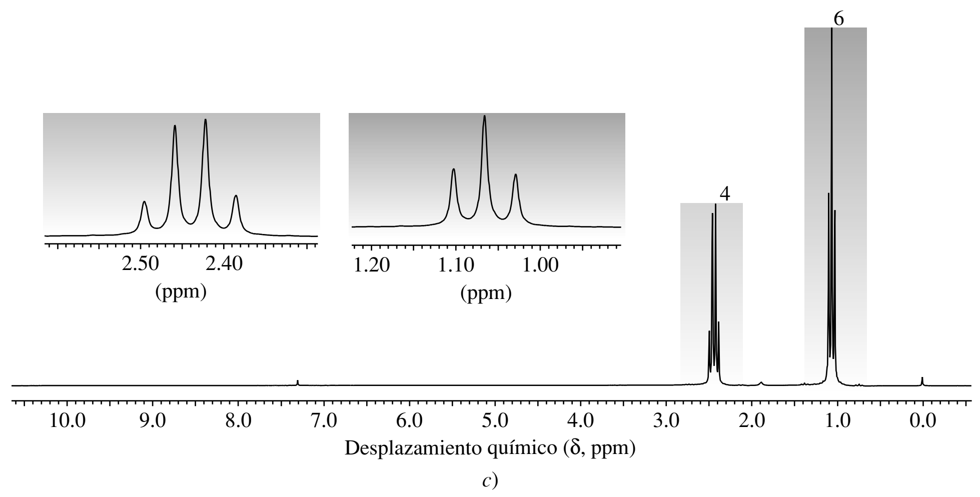
13.47 El pico en el espectro de UV-VIS de la acetona [$(CH_3)_2C{=}O$] correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$ aparece a 279 nm cuando el hexano es el disolvente, pero cambia a 262 nm en agua. ¿Cuál es más polar, el estado electrónico basal o el estado excitado?



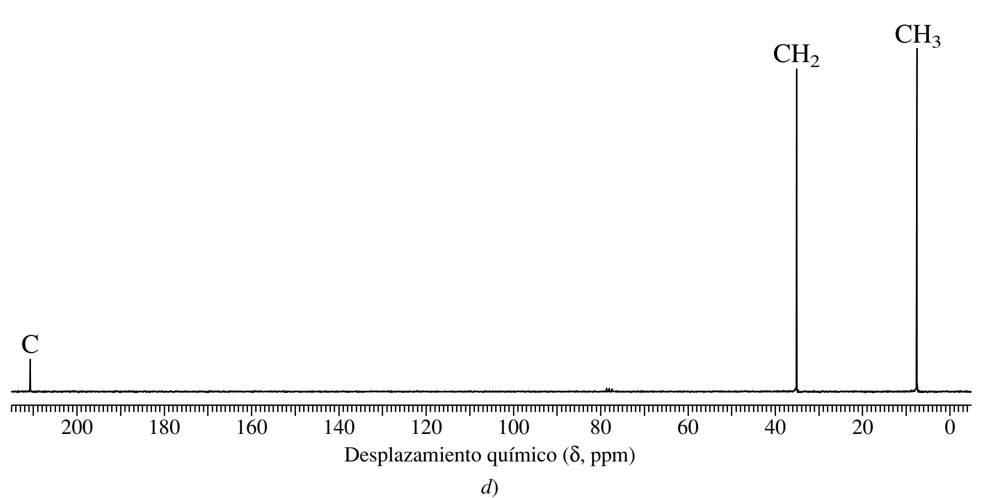
a)



b)

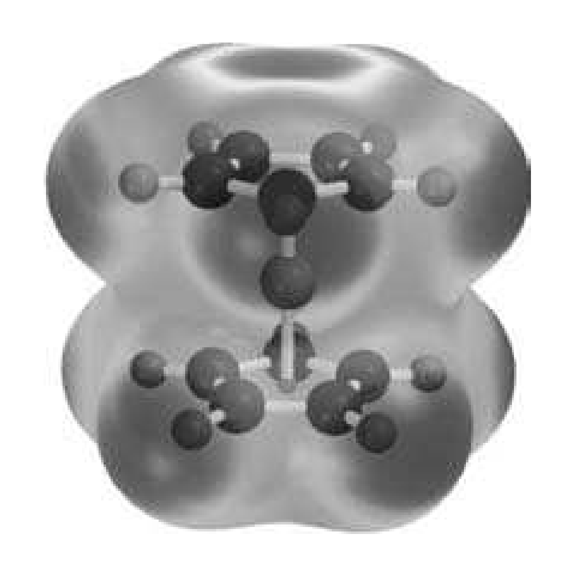


c)



d)

FIGURA 13.49 Espectros de *a*) masas, *b*) IR, *c*) RMN de ^1H a 200 MHz y *d*) RMN de ^{13}C para el compuesto del problema 13.40



Compuestos organometálicos

Esbozo del capítulo

14.1 NOMENCLATURA ORGANOMETÁLICA. 590
14.2 ENLACES CARBONO-METAL EN COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS 590
14.3 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE ORGANOLITIO 592
14.4 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE ORGANOMAGNESIO: REACTIVOS DE GRIGNARD. 593
14.5 COMPUESTOS DE ORGANOLITIO Y ORGANOMAGNESIO COMO BASES DE BRØNSTED 594
14.6 SÍNTESIS DE ALCOHOLES USANDO REACTIVOS DE GRIGNARD 596
14.7 SÍNTESIS DE ALCOHOLES USANDO REACTIVOS DE ORGANOLITIO. 598
14.8 SÍNTESIS DE ALCOHOLES ACETILÉNICOS. 599
14.9 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO 600
14.10 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES TERCIARIOS A PARTIR DE ÉSTERES Y REACTIVOS DE GRIGNARD 603
14.11 SÍNTESIS DE ALCANOS USANDO REACTIVOS DE ORGANOCOBRE 604
14.12 UN REACTIVO ORGANOZINC PARA LA SÍNTESIS DE CICLOPROPANO 606
14.13 CARBENOS Y CARBENOIDES 608
14.14 COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE METALES DE TRANSICIÓN. 610
■ *Un compuesto organometálico de origen natural: la coenzima B_{12}* 612
14.15 HIDROGENACIÓN CATALÍTICA HOMOGÉNEA 613
14.16 METÁTESIS DE OLEFINAS 616

CAPÍTULO 14

14.17 CATÁLISIS DE ZIEGLER-NATTA PARA LA POLIMERIZACIÓN DE ALQUENOS 619
14.18 RESUMEN 622
PROBLEMAS 625

Mecanismos

14.1 Formación de un dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman) 605
14.2 Semejanzas entre los mecanismos de reacción de un alqueno con yoduro de yodometilzinc y un peroxiácido 608
14.3 Formación de dibromocarbeno a partir de tribromometano 609
14.4 Hidrogenación homogénea del propeno en presencia del catalizador de Wilkinson 614
14.5 Metátesis cruzada de olefinas 618
14.6 Polimerización de etileno en presencia de un catalizador de Ziegler-Natta 621

L*os compuestos organometálicos tienen un enlace carbono-metal*; se encuentran en el lugar donde se unen la química orgánica y la inorgánica. El lector al menos ya conoce un compuesto organometálico, el acetiluro de sodio (NaC≡CH), que tiene un enlace iónico entre el carbono y el sodio. Sin embargo, el que un compuesto contenga un metal y un carbono, no es suficiente para clasificarlo como organometálico. Como el acetiluro de sodio, el metóxido de sodio ($NaOCH_3$) es un compuesto iónico. Sin embargo, a diferencia del acetiluro de sodio, la carga negativa en el metóxido de sodio reside en el oxígeno, no en el carbono.

$Na^+ \; :\bar{C}\equiv CH$ — Acetiluro de sodio (tiene un enlace carbono-metal)

$Na^+ \; ^-:\ddot{\underset{..}{O}}CH_3$ — Metóxido de sodio (no tiene un enlace carbono-metal)

Las propiedades de los compuestos organometálicos son muy diferentes de las de otras clases que se han estudiado hasta ahora y difieren entre sí por el metal, su estado de oxidación y los grupos unidos al metal. Muchos compuestos organometálicos son fuentes de carbono nucleofílico, una cualidad muy valiosa, en especial para quien practica la química orgánica sintética y necesita formar enlaces carbono-carbono. Por ejemplo, la preparación de alquinos por la reacción del acetiluro de sodio con halogenuros de alquilo (sección 9.6), depende de la presencia de un carbono nucleofílico con carga negativa en el ion acetiluro. A la inversa, otros metales forman compuestos que se comportan como electrófilos.

Un estudio detallado de la química organometálica requeriría otro libro dedicado sólo a este tema. En este capítulo se describen con algo de detalle la preparación, propiedades y utilidad de algunos de los reactivos organometálicos más comunes, los basados en magnesio y litio. También se introducen otros compuestos organometálicos, los derivados del zinc, cobre y varios metales menos conocidos, resaltando algunas de sus aplicaciones sintéticas. Asimismo, en este capítulo continúa la historia de la catálisis de Ziegler-Natta de la polimerización de alquenos comenzada en los capítulos 6 y 7 al examinar su mecanismo.

14.1 NOMENCLATURA ORGANOMETÁLICA

Los compuestos organometálicos se nombran como derivados sustituidos de metales. El metal es la base, y los grupos alquilo unidos se identifican por el prefijo apropiado.

Ciclopropil-litio	$H_2C{=}CHNa$	$(CH_3CH_2)_2Mg$
Ciclopropil-litio	Vinilsodio	Dietilmagnesio

Cuando el metal lleva un sustituyente diferente al carbono, el sustituyente es tratado como si fuera un anión y se nombra por separado.

CH_3MgI	$(CH_3CH_2)_2AlCl$
Yoduro de metilmagnesio	Cloruro de dietilaluminio

PROBLEMA 14.1

Los dos reactivos organometálicos siguientes se examinarán más adelante en este capítulo. Sugiera un nombre adecuado para cada uno.

a) $(CH_3)_3CLi$

b) (ciclohexano con H y MgCl en el mismo carbono)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El metal litio proporciona el nombre base para el $(CH_3)_3CLi$. El grupo alquilo al que está enlazado el litio es *ter*-butilo, y por tanto el nombre de este compuesto organometálico es *ter*-butil-litio. Un nombre alternativo igual de correcto, es 1,1-dimetiletil-litio.

Una excepción en este tipo de nomenclatura es $NaC{\equiv}CH$, que se nombra regularmente como *acetiluro de sodio*. Tanto acetiluro de sodio como etinilsodio son nombres de la IUPAC aceptables.

14.2 ENLACES CARBONO-METAL EN COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS

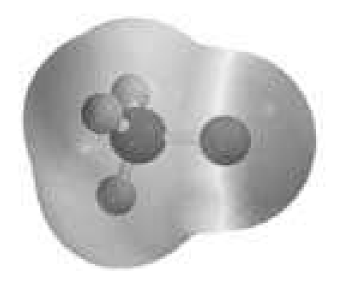
Con una electronegatividad de 2.5 (figura 14.1), el carbono no es ni fuertemente electropositivo ni fuertemente electronegativo. Cuando el carbono está enlazado a un elemento más electronegativo que él, como el oxígeno o el cloro, la distribución de electrones en el enlace se polariza de modo que el carbono es ligeramente positivo y el átomo más electronegativo es ligeramente negativo. A la inversa, cuando el carbono está enlazado a un elemento menos electronegativo, como un metal, los electrones del enlace son atraídos con más fuerza hacia el carbono.

$\overset{\delta+}{C}-\overset{\delta-}{X}$	$\overset{\delta-}{C}-\overset{\delta+}{M}$
X es más electronegativo que el carbono	M es menos electronegativo que el carbono

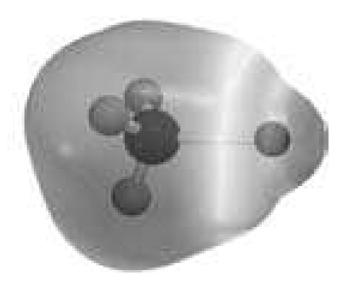
FIGURA 14.1 Electronegatividades de los elementos en la escala de Pauling. Los metales que aparecen en este capítulo se muestran en *azul*. El hidrógeno y el carbono en *rojo*. Adaptado de Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 344. (Vea sección a color, p. C-10.)

En la figura 14.2 se presentan mapas del potencial electrostático para mostrar la diferencia en la distribución electrónica entre el fluoruro de metilo (CH_3F) y el metil-litio (CH_3Li).

Un anión que contiene un carbono con carga negativa se conoce como **carbanión**. Los metales son menos electronegativos que el carbono, y los compuestos organometálicos tienen *carácter carbaniónico*. A medida que el metal se hace más electropositivo, el carácter iónico del enlace carbono-metal se hace más pronunciado. Los compuestos organosodio y organopotasio tienen enlaces carbono-metal iónicos; los compuestos de organolitio y organomagnesio regularmente tienen enlaces carbono-metal covalentes, pero bastante polares, con carácter carbaniónico significativo. *Es el carácter carbaniónico de tales compuestos lo que los hace útiles como reactivos sintéticos.*



a) Fluoruro de metilo



b) Metil-litio

FIGURA 14.2 Mapas del potencial electrostático de *a*) fluoruro de metilo y *b*) metil-litio. La distribución de electrones se invierte en los dos compuestos. El carbono es pobre en electrones (*azul*) en el fluoruro de metilo, pero rico en electrones (*rojo*) en el metil-litio. (Vea sección a color, p. C-10.)

14.3 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE ORGANOLITIO

La reacción de un halogenuro de alquilo con litio es una reacción de *oxidación-reducción*. Los metales del Grupo 1 son agentes reductores muy poderosos.

Antes de describir las aplicaciones de los reactivos organometálicos en la síntesis orgánica, se examinará su preparación. Los compuestos de organolitio y otros compuestos organometálicos del Grupo 1 se preparan por la reacción de un halogenuro de alquilo con el metal apropiado.

$$RX + 2M \longrightarrow RM + M^+X^-$$

Halogenuro de alquilo | Metal del grupo 1 | Compuesto organometálico del grupo 1 | Halogenuro del metal

$$(CH_3)_3CCl + 2Li \xrightarrow[-30°\,C]{\text{éter dietílico}} (CH_3)_3CLi + LiCl$$

Cloruro de *ter*-butilo | Litio | *tert*-butil-litio (75%) | Bromuro de litio

El halogenuro de alquilo puede ser primario, secundario o terciario. Los yoduros de alquilo son los más reactivos, seguidos por los bromuros, y luego los cloruros. Los fluoruros son relativamente poco reactivos.

A diferencia de las reacciones de eliminación y sustitución nucleofílica, en la formación de compuestos de organolitio no es necesario que el halógeno esté unido a un carbono con hibridación sp^3. Compuestos como los halogenuros de vinilo y halogenuros de arilo, en los que el halógeno está unido a un carbono con hibridación sp^2, reaccionan en la misma forma que los halogenuros de alquilo, pero a velocidades algo menores.

$$C_6H_5{-}Br + 2Li \xrightarrow[35°\,C]{\text{éter dietílico}} C_6H_5{-}Li + LiBr$$

Bromobenceno | Litio | Fenil-litio (95 a 99%) | Bromuro de litio

En algunas ocasiones los compuestos de organolitio se preparan en hidrocarburos como disolventes, como pentano y hexano, pero por lo normal se usa éter dietílico. *Es importante en especial que el disolvente sea anhidro*. Incluso cantidades pequeñas de agua o alcoholes reaccionan con litio para formar hidróxido de litio insoluble, o alcóxidos de litio que recubren la superficie del metal y le impiden reaccionar con el halogenuro de alquilo. Además, los reactivos de organolitio son bases fuertes y reaccionan con rapidez incluso con fuentes de protones débiles para formar hidrocarburos. Esta propiedad de los reactivos de organolitio se estudia en la sección 14.5.

PROBLEMA 14.2

Escriba una ecuación que muestre la formación de cada uno de los siguientes compuestos a partir del bromuro apropiado:

a) Isopropenil-litio

b) *sec*-Butil-litio

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) En la preparación de compuestos de organolitio a partir de halogenuros orgánicos, el litio se enlaza al carbono que lleva al halógeno. Por consiguiente, debe obtenerse el isopropenil-litio a partir del bromuro de isopropenilo.

$$H_2C{=}C(Br)CH_3 + 2Li \xrightarrow{\text{éter dietílico}} H_2C{=}C(Li)CH_3 + LiBr$$

Bromuro de isopropenilo | Litio | Isopropenil-litio | Bromuro de litio

La reacción con un halogenuro de alquilo tiene lugar en la superficie del metal. En el primer paso, un electrón es transferido del litio al halogenuro de alquilo.

$$R:\ddot{\underset{..}{X}}: + Li\cdot \longrightarrow [R:\ddot{\underset{..}{X}}:]^{\cdot -} + Li^+$$

Halogenuro de alquilo | Litio | Anión radical | Catión litio

Con un electrón más, el halogenuro de alquilo ahora tiene carga negativa y un número non de electrones. Es un *anión radical*. El electrón extra ocupa un orbital de antienlace. Este anión radical se fragmenta en un radical alquilo y un anión halogenuro.

$$[\mathrm{R}:\ddot{\underset{..}{\mathrm{X}}}:]^{\overline{\cdot}} \longrightarrow \mathrm{R}\cdot \quad + \quad :\ddot{\underset{..}{\mathrm{X}}}:^{-}$$

Anión radical — Radical alquilo — Anión halogenuro

Después de la fragmentación, el radical alquilo se combina con rapidez con un átomo de litio para formar el compuesto organometálico.

$$\mathrm{R}\cdot \quad + \quad \mathrm{Li}\cdot \longrightarrow \mathrm{R}:\mathrm{Li}$$

Radical alquilo — Litio — Alquil-litio

14.4 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE ORGANOMAGNESIO: REACTIVOS DE GRIGNARD

Los reactivos organometálicos más importantes en la química orgánica son los compuestos de organomagnesio. Se llaman **reactivos de Grignard** en honor al químico francés Victor Grignard, quien desarrolló métodos eficientes para la preparación de derivados orgánicos del magnesio y demostró su aplicación en la síntesis de alcoholes. Por estos logros recibió el premio Nobel de Química en 1912.

Los reactivos de Grignard se preparan a partir de halogenuros orgánicos por reacción con magnesio, un metal del Grupo 2.

Grignard compartió el premio con Paul Sabatier, quien había mostrado que el níquel finamente dividido podía usarse para catalizar la hidrogenación de alquenos.

$$\mathrm{RX} \quad + \quad \mathrm{Mg} \longrightarrow \mathrm{RMgX}$$

Halogenuro orgánico — Magnesio — Halogenuro de organomagnesio

(R puede ser metilo o alquilo primario, secundario o terciario; también puede ser un grupo cicloalquilo, alquenilo o arilo.)

Cloruro de ciclohexilo + Mg $\xrightarrow[35°\ \mathrm{C}]{\text{éter dietílico}}$ Cloruro de ciclohexilmagnesio (96%)

(Cloruro de ciclohexilo: Cl, H — Magnesio — Cloruro de ciclohexilmagnesio: MgCl, H)

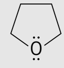
Bromobenceno (—Br) + Mg $\xrightarrow[35°\ \mathrm{C}]{\text{éter dietílico}}$ Bromuro de fenilmagnesio (—MgBr) (95%)

Bromobenceno — Magnesio — Bromuro de fenilmagnesio (95%)

El éter dietílico anhidro es el disolvente que se acostumbra usar cuando se preparan compuestos de organomagnesio. En ocasiones, el inicio de la reacción se dificulta, pero una vez iniciada es exotérmica y mantiene la temperatura de la mezcla de reacción al punto de ebullición del éter dietílico (35° C).

El orden de reactividad del halogenuro es I > Br > Cl > F, y los halogenuros de alquilo son más reactivos que los halogenuros de arilo y vinilo. En efecto, los cloruros de arilo y vinilo no forman reactivos de Grignard en éter dietílico. Cuando se requieren condiciones de reacción más vigorosas, se usa tetrahidrofurano (THF) como el disolvente.

Recuerde la estructura del tetrahidrofurano de la sección 3.15:



$$\mathrm{H_2C{=}CHCl} \xrightarrow[\mathrm{THF},\ 60°\ \mathrm{C}]{\mathrm{Mg}} \mathrm{H_2C{=}CHMgCl}$$

Cloruro de vinilo — Cloruro de vinilmagnesio (92%)

El THF forma un complejo más estable con el reactivo de Grignard y, con un punto de ebullición de 60° C, permite que la reacción se lleve a cabo a una temperatura mayor.

PROBLEMA 14.3

Escriba la estructura del reactivo de Grignard formado a partir de cada uno de los siguientes compuestos por reacción con magnesio en éter dietílico:

a) *p*-Bromofluorobenceno

b) Cloruro de alilo

c) Yodociclobutano

d) 1-Bromociclohexeno

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* De los dos halógenos sustituyentes en el anillo aromático, el bromo reacciona con magnesio mucho más rápido que el flúor. Por consiguiente, el flúor queda intacto en el anillo, pero el enlace carbono-bromo se convierte en un enlace carbono-magnesio.

$$F-C_6H_4-Br + Mg \xrightarrow{\text{éter dietílico}} F-C_6H_4-MgBr$$

p-Bromofluorobenceno — Magnesio — Bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio

La formación de un reactivo de Grignard es análoga a la de los reactivos de organolitio, excepto que cada átomo de magnesio puede participar en dos pasos de transferencia de un electrón separados:

$$R:\ddot{X}: + Mg: \longrightarrow [R:\ddot{X}:]^{\cdot -} + \overset{+}{Mg}\cdot$$

Halogenuro de alquilo — Magnesio — Anión radical

$$[R:\ddot{X}:]^{\cdot -} \longrightarrow R\cdot + :\ddot{X}:^{-} \xrightarrow{\overset{+}{Mg}\cdot} R:Mg^{+}:\ddot{X}:^{-}$$

Anión radical — Radical alquilo — Ion halogenuro — Halogenuro de alquilmagnesio

Los compuestos de organolitio y organomagnesio tienen su uso principal en la preparación de alcoholes por reacción con aldehídos y cetonas. Antes de exponer estas reacciones, se examinarán primero las de estos compuestos organometálicos con donadores de protones.

14.5 COMPUESTOS DE ORGANOLITIO Y ORGANOMAGNESIO COMO BASES DE BRØNSTED

Los compuestos de organolitio y organomagnesio son especies estables cuando se preparan en disolventes adecuados como el éter dietílico. Sin embargo, son fuertemente básicas y reaccionan al instante con donadores de protones aun tan débilmente ácidos como el agua y los alcoholes. Un protón es transferido del grupo hidroxilo al carbono polarizado negativamente del compuesto organometálico, para formar un hidrocarburo.

$$R-M + R'-\ddot{O}-H \rightleftharpoons R-H + R'-\ddot{O}:^{-} \; M^{+}$$

base más fuerte — ácido más fuerte — ácido más débil — base más débil

vía $\overset{\delta-}{R}$ — $\overset{\delta+}{M}$; $\overset{\delta+}{H}-\ddot{O}R'$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Li + H_2O \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_3 + LiOH$$

Butil-litio — Agua — Butano (100%) — Hidróxido de litio

$$C_6H_5-MgBr + CH_3OH \longrightarrow C_6H_6 + CH_3OMgBr$$

Bromuro de fenilmagnesio — Metanol — Benceno (100%) — Bromuro de metoximagnesio

PROBLEMA 14.4

Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones en la reacción de butil-litio con agua, y en la de bromuro de fenilmagnesio con metanol.

Debido a su basicidad, los compuestos de organolitio y los reactivos de Grignard no pueden prepararse o usarse en presencia de cualquier material que lleve un grupo —OH. Estos reactivos tampoco son compatibles con grupos —NH ni —SH, los cuales también pueden convertir un compuesto de organolitio u organomagnesio en un hidrocarburo por transferencia de protones.

Los enlaces carbono-metal de los compuestos de organolitio y organomagnesio tienen un carácter carbaniónico considerable. Los carbaniones se clasifican entre las bases más fuertes que se verán en este texto. Sus ácidos conjugados son hidrocarburos, ácidos muy débiles, en efecto, con valores de pK_a en el intervalo 25 a 70.

Hidrocarburo (ácido muy débil; p$K_a \approx$ 25 a 70) + Agua (base débil) ⇌ Carbanión (base muy fuerte) + Ion hidronio (ácido fuerte; pK_a = −1.7)

En la tabla 14.1 se repiten algunos datos aproximados presentados antes en la tabla 1.8 para la fuerza ácida de hidrocarburos representativos y compuestos de referencia.

La acidez disminuye desde la parte superior de la tabla 14.1 hasta la inferior. Un ácido transferirá un protón a la base conjugada de cualquier ácido debajo de él en la tabla. Los com-

TABLA 14.1 Acidez aproximada de algunos hidrocarburos y compuestos de referencia

Compuesto	pK_a	Fórmula*	Base conjugada
Metanol	15.2	CH_3O—**H**	$CH_3\ddot{O}:^-$
Agua	15.7	HO—**H**	$H\ddot{O}:^-$
Etanol	16	CH_3CH_2O—**H**	$CH_3CH_2\ddot{O}:^-$
Acetileno	26	HC≡C—**H**	HC≡C$:^-$
Amoniaco	36	H_2N—**H**	$H_2\ddot{N}:^-$
Dietilamina	36	$(CH_3CH_2)_2N$—**H**	$(CH_3CH_2)_2\ddot{N}:^-$
Benceno	43	C_6H_5—**H**	$C_6H_5:^-$
Etileno	45	H_2C=CH—**H**	H_2C=$\ddot{C}H^-$
Metano	60	H_3C—**H**	$H_3C:^-$
Etano	62	CH_3CH_2—**H**	$CH_3\ddot{C}H_2^-$
2-Metilpropano	71	$(CH_3)_3C$—**H**	$(CH_3)_3C:^-$

*El protón ácido en cada compuesto está marcado en negritas.

puestos de organolitio y los reactivos de Grignard actúan como carbaniones y tomarán un protón de cualquier sustancia más ácida que un hidrocarburo. Por tanto, los grupos N—H y los alquinos terminales (RC≡C—H) son convertidos en sus bases conjugadas por transferencia de un protón a los compuestos de organolitio y organomagnesio.

$$CH_3Li + NH_3 \rightleftharpoons CH_4 + LiNH_2$$

CH_3Li	NH_3	CH_4	$LiNH_2$
Metil-litio (base más fuerte)	Amoniaco (ácido más fuerte: $pK_a = 36$)	Metano (ácido más débil: $pK_a = 60$)	Amida de litio (base más débil)

$$CH_3CH_2MgBr + HC{\equiv}CH \rightleftharpoons CH_3CH_3 + HC{\equiv}CMgBr$$

CH_3CH_2MgBr	$HC{\equiv}CH$	CH_3CH_3	$HC{\equiv}CMgBr$
Bromuro de etilmagnesio (base más fuerte)	Acetileno (ácido más fuerte: $pK_a = 26$)	Etano (ácido más débil: $pK_a = 62$)	Bromuro de etinilmagnesio (base más débil)

PROBLEMA 14.5

El butil-litio está disponible en forma comercial y es usado con frecuencia por los químicos orgánicos como una base fuerte. Muestre cómo podría usar butil-litio para preparar soluciones que contengan

a) Dietilamida de litio, $(CH_3CH_2)_2NLi$

b) 1-Hexanolato de litio, $CH_3(CH_2)_4CH_2OLi$

c) Bencenotiolato de litio, C_6H_5SLi

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Cuando se usa el butil-litio como una base, sustrae un protón, en este caso un protón unido al nitrógeno. La fuente de la dietilamida de litio debe ser dietilamina.

$$(CH_3CH_2)_2NH + CH_3CH_2CH_2CH_2Li \longrightarrow (CH_3CH_2)_2NLi + CH_3CH_2CH_2CH_3$$

$(CH_3CH_2)_2NH$	$CH_3CH_2CH_2CH_2Li$	$(CH_3CH_2)_2NLi$	$CH_3CH_2CH_2CH_3$
Dietilamina (ácido más fuerte) $pK_a = 36$	Butil-litio (base más fuerte)	Dietilamida de litio (base más débil)	Butano (ácido más débil) $pK_a = 62$

Aunque el butano no está de manera específica en la lista en la tabla 1.8 ni en la 14.1, se esperaría que su valor de pK_a sea parecido al del etano.

El deuterio es el isótopo de masa 2 del hidrógeno.

A veces es necesario en una síntesis reducir un halogenuro de alquilo a un hidrocarburo. En tales casos, convertir el halogenuro en un reactivo de Grignard y luego agregar agua o un alcohol como una fuente de protones, es un procedimiento satisfactorio. Agregar D_2O a un reactivo de Grignard es un método usado por lo común para introducir deuterio en una molécula en una ubicación específica.

$$CH_3CH{=}CHBr \xrightarrow[THF]{Mg} CH_3CH{=}CHMgBr \xrightarrow{D_2O} CH_3CH{=}CHD$$

$CH_3CH{=}CHBr$	$CH_3CH{=}CHMgBr$	$CH_3CH{=}CHD$
1-Bromopropeno	Bromuro de propenilmagnesio	1-Deuteropropeno (70%)

14.6 SÍNTESIS DE ALCOHOLES USANDO REACTIVOS DE GRIGNARD

La principal aplicación sintética de los reactivos de Grignard es su reacción con ciertos compuestos que contienen carbonilo para producir alcoholes. La formación de enlaces carbono-carbono es rápida y exotérmica cuando un reactivo de Grignard reacciona con un aldehído o cetona.

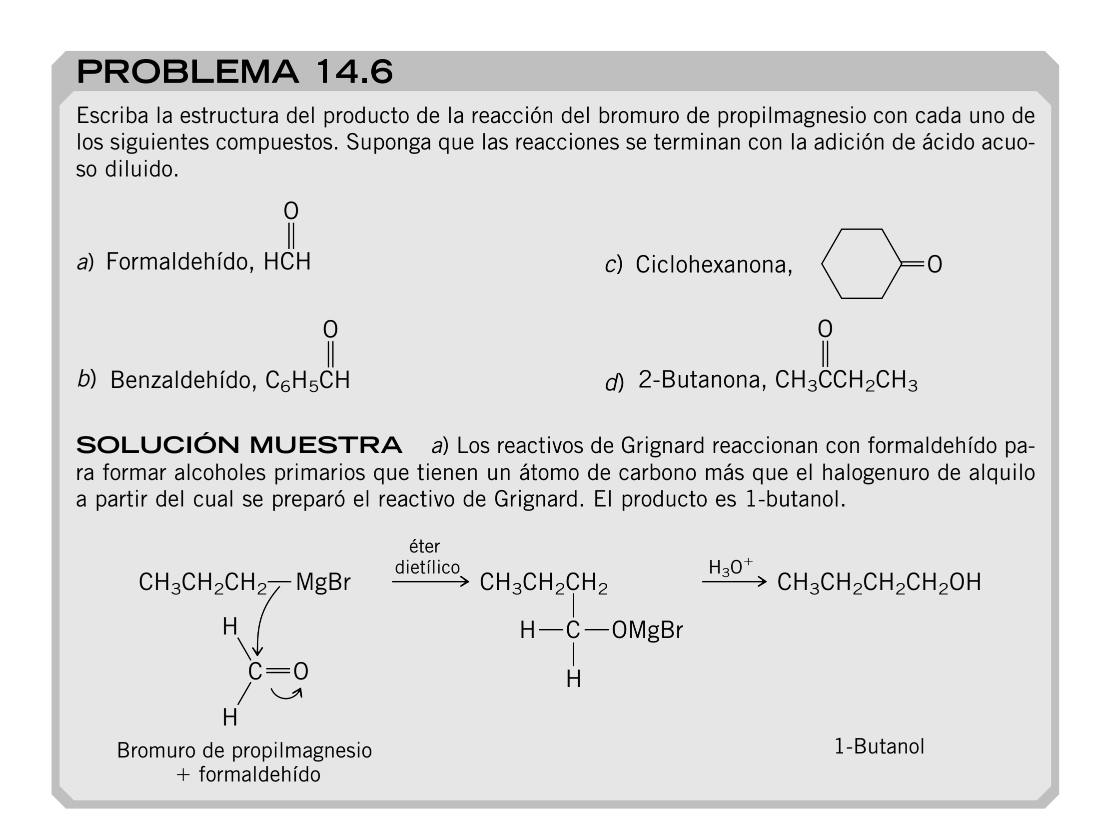
$$\overset{\delta+}{C}{=}\overset{\delta-}{\ddot{O}}: + \underset{\delta-}{R}{-}\underset{\delta+}{MgX} \longrightarrow {-}\underset{R}{\overset{|}{C}}{-}\ddot{O}:^{-}\ {}^{+}MgX \quad \text{por lo general, se escribe como} \quad {-}\underset{R}{\overset{|}{C}}OMgX$$

Un grupo carbonilo es bastante polar, y su átomo de carbono es electrofílico. Los reactivos de Grignard son nucleofílicos y se adicionan a grupos carbonilo, formando un nuevo enlace carbono-carbono. Este paso de adición conduce a un halogenuro alcoximagnesio, el cual, en la segunda etapa de la síntesis, es convertido en un alcohol al agregar ácido acuoso.

$$R{-}\underset{|}{\overset{|}{C}}{-}\ddot{O}:^{-}\ {}^{+}MgX + H{-}\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow R{-}\underset{|}{\overset{|}{C}}{-}\ddot{O}{-}H + Mg^{2+} + X^{-} + H_2O$$

Halogenuro alcoximagnesio — Ion hidronio — Alcohol — Ion magnesio — Ion halogenuro — Agua

El tipo de alcohol producido depende del compuesto carbonilo. Los sustituyentes presentes en el grupo carbonilo de un aldehído o cetona permanecen, se vuelven sustituyentes en el carbono que lleva el grupo hidroxilo en el producto. Por tanto, como se muestra en la tabla 14.2, el formaldehído reacciona con los reactivos de Grignard para producir alcoholes primarios, los aldehídos producen alcoholes secundarios y las cetonas producen alcoholes terciarios.



PROBLEMA 14.6

Escriba la estructura del producto de la reacción del bromuro de propilmagnesio con cada uno de los siguientes compuestos. Suponga que las reacciones se terminan con la adición de ácido acuoso diluido.

a) Formaldehído, $HC(=O)H$

b) Benzaldehído, $C_6H_5C(=O)H$

c) Ciclohexanona

d) 2-Butanona, $CH_3C(=O)CH_2CH_3$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Los reactivos de Grignard reaccionan con formaldehído para formar alcoholes primarios que tienen un átomo de carbono más que el halogenuro de alquilo a partir del cual se preparó el reactivo de Grignard. El producto es 1-butanol.

$$CH_3CH_2CH_2{-}MgBr + H_2C{=}O \xrightarrow{\text{éter dietílico}} CH_3CH_2CH_2{-}CH_2{-}OMgBr \xrightarrow{H_3O^+} CH_3CH_2CH_2CH_2OH$$

Bromuro de propilmagnesio + formaldehído — 1-Butanol

La capacidad para formar enlaces carbono-carbono es fundamental para la síntesis orgánica. La adición de reactivos de Grignard a aldehídos y cetonas es una de las reacciones usadas con más frecuencia en la química orgánica sintética. No sólo permite la extensión de las cadenas de carbono sino que, debido a que el producto es un alcohol, es posible una gran variedad de transformaciones de grupo funcional subsiguientes.

TABLA 14.2 Reacciones de los reactivos de Grignard con aldehídos y cetonas

Reacción	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción con formaldehído Los reactivos de Grignard reaccionan con formaldehído ($H_2C{=}O$) para formar *alcoholes primarios* que tienen un carbono más que el reactivo de Grignard.	$RMgX + HCH(=O) \xrightarrow{\text{éter dietílico}} R{-}CH_2{-}OMgX \xrightarrow{H_3O^+} R{-}CH_2{-}OH$ Reactivo de Grignard; Formaldehído; Halogenuro de alcoximagnesio primario; Alcohol primario Cloruro de ciclohexilmagnesio + HCH(=O) (Formaldehído) $\xrightarrow{\text{1. éter dietílico; 2. } H_3O^+}$ Ciclohexilmetanol (CH_2OH) (64 a 69%)
Reacción con aldehídos Los reactivos de Grignard reaccionan con aldehídos ($R'CH{=}O$) para formar *alcoholes secundarios.*	$RMgX + R'CH(=O) \xrightarrow{\text{éter dietílico}} R{-}CH(R'){-}OMgX \xrightarrow{H_3O^+} R{-}CH(R'){-}OH$ Reactivo de Grignard; Aldehído; Halogenuro de alcoximagnesio secundario; Alcohol secundario $CH_3(CH_2)_4CH_2MgBr + CH_3CH(=O) \xrightarrow{\text{1. éter dietílico; 2. } H_3O^+} CH_3(CH_2)_4CH_2CH(OH)CH_3$ Bromuro de hexilmagnesio; Etanal (acetaldehído); 2-Octanol (84%)
Reacción con cetonas Los reactivos de Grignard reaccionan con cetonas para formar *alcoholes terciarios.* ($R'C(=O)R''$)	$RMgX + R'C(=O)R'' \xrightarrow{\text{éter dietílico}} R{-}C(R'')(R'){-}OMgX \xrightarrow{H_3O^+} R{-}C(R'')(R'){-}OH$ Reactivo de Grignard; Cetona; Halogenuro de alcoximagnesio terciario; Alcohol terciario CH_3MgCl + Ciclopentanona $\xrightarrow{\text{1. éter dietílico; 2. } H_3O^+}$ 1-Metilciclopentanol (H_3C, OH) (62%) Cloruro de metilmagnesio; Ciclopentanona; 1-Metilciclopentanol (62%)

14.7 SÍNTESIS DE ALCOHOLES USANDO REACTIVOS DE ORGANOLITIO

Los reactivos de organolitio reaccionan con los grupos carbonilo en la misma forma que los reactivos de Grignard. En sus reacciones con aldehídos y cetonas, los reactivos de organolitio son algo más reactivos que los reactivos de Grignard.

$$\text{RLi} + \text{C}{=}\text{O} \longrightarrow \text{R—C—OLi} \xrightarrow{H_3O^+} \text{R—C—OH}$$

Compuesto alquil-litio | Aldehído o cetona | Alcóxido de litio | Alcohol

$$H_2C{=}CHLi + C_6H_5CH{=}O \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5CH(OH)CH{=}CH_2$$

Vinil-litio | Benzaldehído | 1-Fenil-2-propen-1-ol (76%)

En este ejemplo, el producto puede describirse en forma variada como un alcohol *secundario*, un alcohol *bencílico* y un alcohol *alílico*. ¿Puede identificar la razón estructural para cada clasificación?

14.8 SÍNTESIS DE ALCOHOLES ACETILÉNICOS

Los primeros compuestos organometálicos que se estudiaron en este texto fueron compuestos del tipo RC≡CNa obtenidos por tratamiento de alquinos terminales con amida de sodio en amoniaco líquido (sección 9.6):

$$RC{\equiv}CH + NaNH_2 \xrightarrow[-33°\,C]{NH_3} RC{\equiv}CNa + NH_3$$

Alquino terminal | Amida de sodio | Alquinuro de sodio | Amoniaco

Estos compuestos son fuentes del anión nucleofílico $RC{\equiv}C{:}^-$, y su reacción con halogenuros de alquilo primarios proporciona una síntesis efectiva de alquinos (sección 9.6). El carácter nucleofílico de los aniones acetiluro también es evidente en sus reacciones con aldehídos y cetonas, las cuales son análogas por completo a las de los reactivos de Grignard y los de organolitio.

$$RC{\equiv}CNa + R'C({=}O)R'' \xrightarrow{NH_3} RC{\equiv}C{-}C(R')(R''){-}ONa \xrightarrow{H_3O^+} RC{\equiv}CC(R')(R'')OH$$

Alquinuro de sodio | Aldehído o cetona | Sal de sodio de un alcohol alquinílico | Alcohol alquinílico

Estas reacciones por lo normal son llevadas a cabo en amoniaco líquido porque éste es el disolvente en el que se prepara la sal de sodio del alquino.

$$HC{\equiv}CNa + \text{ciclohexanona} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NH_3} \text{1-etinilciclohexanol (HO, C}{\equiv}\text{CH)}$$

Acetiluro de sodio | Ciclohexanona | 1-Etinilciclohexanol (65 a 75%)

Los reactivos de Grignard acetilénicos del tipo RC≡CMgBr se preparan no a partir de halogenuro acetilénico, sino por una reacción ácido-base en la que un reactivo de Grignard sustrae un protón de un alquino terminal.

$$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH + CH_3CH_2MgBr \xrightarrow{\text{éter dietílico}} CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CMgBr + CH_3CH_3$$

1-Hexino | Bromuro de etilmagnesio | Bromuro de 1-hexinilmagnesio | Etano

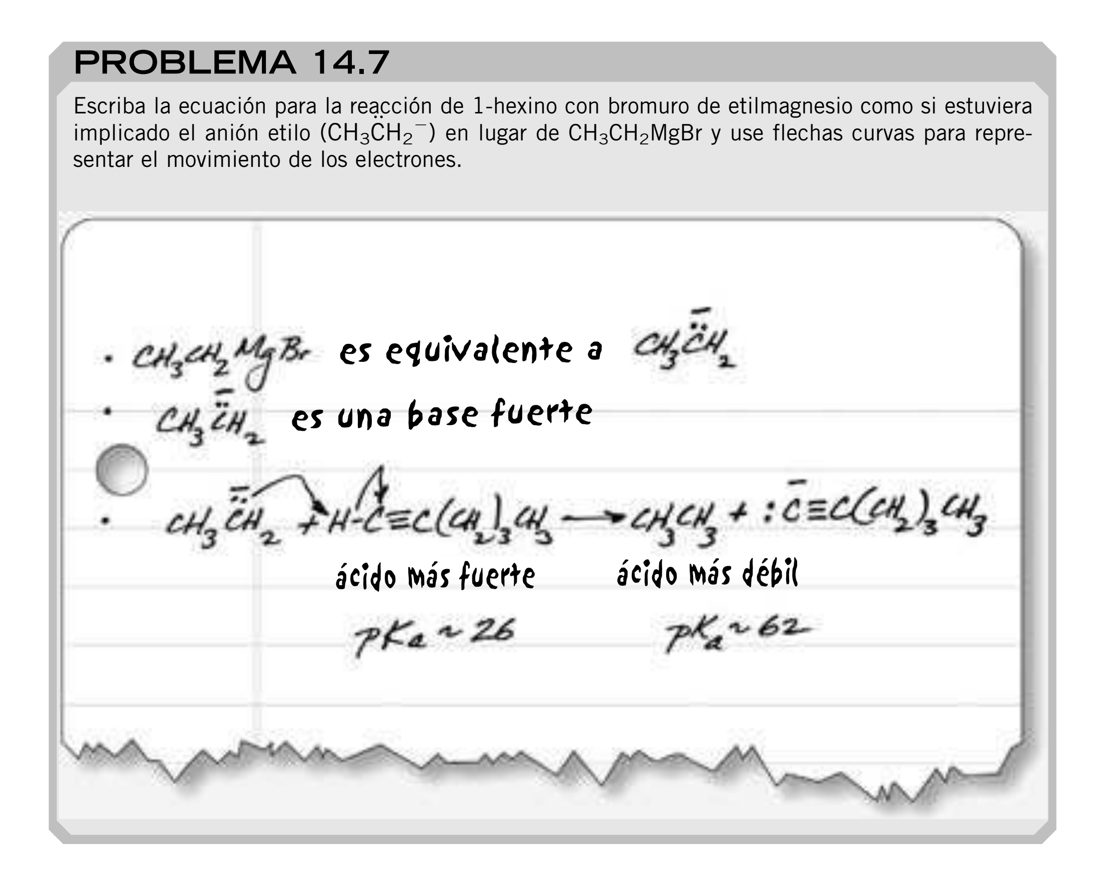
¿Cuál es el ácido más fuerte en esta reacción? ¿Cuál el más débil?

$$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CMgBr + HC({=}O)H \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CCH_2OH$$

Bromuro de 1-hexinilmagnesio | Formaldehído | 2-Heptin-1-ol (82%)

PROBLEMA 14.7

Escriba la ecuación para la reacción de 1-hexino con bromuro de etilmagnesio como si estuviera implicado el anión etilo ($CH_3\ddot{C}H_2^-$) en lugar de CH_3CH_2MgBr y use flechas curvas para representar el movimiento de los electrones.

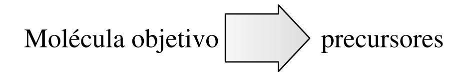


14.9 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

Corey fue honrado con el premio Nobel en 1990 por sus logros en la química orgánica sintética.

En las exposiciones de la síntesis se destacó el valor del razonamiento inverso a partir de la molécula objetivo hasta materiales iniciales adecuados. Este enfoque se usó de manera informal durante muchos años hasta que fue transformado, en su mayor parte gracias a los esfuerzos de E. J. Corey de la Universidad de Harvard, en una estrategia sistemática para la planeación sintética que llamó *análisis retrosintético*.

Un símbolo usado para indicar un paso retrosintético es una flecha ancha escrita del producto a los precursores adecuados o fragmentos de esos precursores.



El problema 14.7, al final de la sección anterior, introdujo esta idea con la sugerencia de que el bromuro de etilmagnesio se representara como anión etilo.

Con frecuencia el precursor no está definido por completo, sino más bien se destaca su naturaleza química escribiéndolo como una especie a la que es equivalente para propósitos sintéticos. Por tanto, un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio podrían considerarse sintéticamente equivalentes a un carbanión:

$$RMgX \quad o \quad RLi \quad \text{es sintéticamente equivalente a} \quad R\colon^-$$

En la figura 14.3 se ilustra cómo el análisis retrosintético puede guiar la planeación de la síntesis de alcoholes al identificar un reactivo de Grignard adecuado y los precursores que contienen carbonilo. En el primer paso, se localiza el carbono del alcohol objetivo que lleva el grupo hidroxilo, teniendo en cuenta que este carbono se originó en el grupo C═O. A continuación, como se muestra en el paso 2, se desconecta mentalmente un enlace entre ese carbono y uno de los grupos unidos a él (distintos al hidrógeno). El grupo unido es el que se ha transferido del reactivo de Grignard. Una vez que se reconocen estos dos fragmentos estructurales, el carbonilo precursor y el carbanión que lo ataca (paso 3), se puede determinar con facilidad el modo

Paso 1: Se localiza el carbono que lleva el hidroxilo.

$$X-\overset{\displaystyle R}{\underset{\displaystyle OH}{C}}-Y$$

Este carbono debe haber sido parte del grupo C=O en el material inicial

Paso 2: Se desconecta uno de los sustituyentes orgánicos unidos al carbono que lleva el grupo hidroxilo.

$$X-\overset{\displaystyle R}{\underset{\displaystyle OH}{C}}-Y$$

Se desconecta este enlace

Paso 3: Los pasos 1 y 2 revelan el sustrato que contiene el carbonilo y el fragmento carbaniónico.

$$X-\overset{\displaystyle R}{\underset{\displaystyle OH}{C}}-Y \Rightarrow R^- \quad X(C{=}O)Y$$

Paso 4: En vista de que un reactivo de Grignard puede considerarse como sintéticamente equivalente a un carbanión, se sugiere la síntesis mostrada.

$$RMgBr + \underset{Y}{\overset{X}{C}}{=}O \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} R-\overset{\displaystyle X}{\underset{\displaystyle Y}{C}}-OH$$

FIGURA 14.3 Un análisis retrosintético de la preparación de un alcohol por medio de la adición de un reactivo de Grignard a un aldehído o cetona.

sintético en el que se usa un reactivo de Grignard como el equivalente sintético de un carbanión (paso 4).

Los alcoholes primarios en este análisis son considerados como los productos de la adición de Grignard al formaldehído:

Se desconecta este enlace

$$R-\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle H}{C}}-OH \Rightarrow R:^- \quad \underset{H}{\overset{H}{C}}{=}O$$

Los alcoholes secundarios pueden prepararse por dos combinaciones diferentes de reactivo de Grignard y un aldehído:

Se desconecta R—C   Se desconecta R′—C

$$R:^- \quad \underset{R'}{\overset{H}{C}}{=}O \Leftarrow R-\overset{\displaystyle H}{\underset{\displaystyle R'}{C}}-OH \Rightarrow R':^- \quad \underset{R}{\overset{H}{C}}{=}O$$

Tres combinaciones de reactivo de Grignard y cetona dan origen a alcoholes terciarios:

Se desconecta R—C: $R:^- + R''C(=O)R'$ ⟸ $R-C(R'')(R')-OH$ ⟹ Se desconecta R′—C: $R':^- + R''C(=O)R$

Se desconecta R″—C: $R'': + RC(=O)R'$

Por lo general, hay poca ventaja al elegir una ruta sobre otra cuando se prepara un alcohol objetivo particular. Por ejemplo, las tres combinaciones siguientes se han usado para preparar el alcohol terciario 2-fenil-2-butanol:

$$CH_3MgI + C_6H_5CCH_2CH_3 (C=O) \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$$

Yoduro de metilmagnesio — 1-Fenil-1-propanona — 2-Fenil-2-butanol

$$CH_3CH_2MgBr + C_6H_5CCH_3 (C=O) \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$$

Bromuro de etilmagnesio — Acetofenona — 2-Fenil-2-butanol

$$C_6H_5MgBr + CH_3CCH_2CH_3 (C=O) \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$$

Bromuro de fenilmagnesio — 2-Butanona — 2-Fenil-2-butanol

PROBLEMA 14.8

Sugiera dos formas en las que cada uno de los siguientes alcoholes podría prepararse usando un reactivo de Grignard:

a) 2-Hexanol, $CH_3CH(OH)CH_2CH_2CH_2CH_3$

b) 2-Fenil-2-propanol, $C_6H_5C(OH)(CH_3)_2$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Debido a que 2-hexanol es un alcohol secundario, se considera la reacción de un reactivo de Grignard con un aldehído. La desconexión de enlaces del carbono que lleva el hidroxilo genera dos pares de fragmentos estructurales:

$$\underset{\substack{|\\ OH}}{CH_3CHCH_2CH_2CH_2CH_3} \Rightarrow :\bar{C}H_3 \quad HCCH_2CH_2CH_2CH_3 \;(C{=}O)$$

y

$$\underset{\substack{|\\ OH}}{CH_3CHCH_2CH_2CH_2CH_3} \Rightarrow CH_3CH\,(C{=}O) \quad :\bar{C}H_2CH_2CH_2CH_3$$

Por consiguiente, una ruta implica la adición de un reactivo de metil-Grignard metilo a un aldehído de cinco carbonos:

$$CH_3MgI + CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

Yoduro de metilmagnesio — Pentanal — 2-Hexanol

La otra requiere la adición de un halogenuro de butilmagnesio a un aldehído de dos carbonos:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2MgBr + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$$

Bromuro de butilmagnesio — Acetaldehído — 2-Hexanol

Todo lo que se ha dicho en esta sección se aplica igualmente al uso de reactivos de organolitio para la síntesis de alcoholes. Los reactivos de Grignard son una fuente de carbono nucleofílico; los reactivos de organolitio son otra. Ambos tienen carácter carbaniónico considerable en sus enlaces carbono-metal y experimentan la misma clase de reacción con aldehídos y cetonas.

14.10 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES TERCIARIOS A PARTIR DE ÉSTERES Y REACTIVOS DE GRIGNARD

Los alcoholes terciarios pueden prepararse por una variación de la síntesis de Grignard que usa ésteres como la fuente del grupo carbonilo. Los ésteres metilo y etilo están disponibles con facilidad y son de los tipos que se usan con más frecuencia. Se requieren dos moles de un reactivo de Grignard por mol de éster; el primer mol reacciona con el éster, convirtiéndolo en una cetona.

$$RMgX + R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \xrightarrow{\text{éter dietílico}} R'\underset{R}{\underset{|}{\overset{O-MgX}{\overset{|}{C}}}}-OCH_3 \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}R + CH_3OMgX$$

Reactivo de Grignard — Éster metílico — Cetona — Halogenuro de metoximagnesio

Los ésteres son menos reactivos que las cetonas hacia los reactivos de Grignard debido a que los electrones liberados por el oxígeno del éster disminuyen el carácter positivo del grupo carbonilo.

$$R'-\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}CH_3 \longleftrightarrow R'-\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C^+}}-\ddot{O}CH_3 \longleftrightarrow R'-\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C}}=\overset{+}{\ddot{O}}CH_3$$

Por consiguiente, no es posible interrumpir la reacción en la etapa de la cetona. La cetona, una vez formada, reacciona con rapidez con el reactivo de Grignard para formar, después de agregar ácido acuoso, un alcohol terciario.

$$R'C(=O)R + RMgX \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} R'C(OH)(R)R$$

Cetona — Reactivo de Grignard — Alcohol terciario

Dos de los grupos unidos al carbono que lleva al hidroxilo del alcohol son iguales debido a que se derivan del reactivo de Grignard. Por ejemplo,

$$2CH_3MgBr + (CH_3)_2CHC(=O)OCH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} (CH_3)_2CHC(OH)(CH_3)CH_3 + CH_3OH$$

Bromuro de metilmagnesio — 2-Metilpropanoato de metilo — 2,3-Dimetil-2-butanol (73%) — Metanol

PROBLEMA 14.9

¿Qué combinación de éster y reactivo de Grignard podría usar para preparar cada uno de los siguientes alcoholes terciarios?

a) $C_6H_5C(OH)(CH_2CH_3)_2$

b) $(C_6H_5)_2C(OH)$—ciclopropilo

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Para aplicar los principios del análisis retrosintético a este caso, se desconectan ambos grupos etilo del carbono terciario y se identifican como originados a partir del reactivo de Grignard. El grupo fenilo se origina en un éster del tipo $C_6H_5CO_2R$.

$$C_6H_5C(OH)(CH_2CH_3)_2 \Longrightarrow C_6H_5C(=O)OR + 2CH_3CH_2MgX$$

Una síntesis apropiada sería

$$2CH_3CH_2MgBr + C_6H_5C(=O)OCH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5C(OH)(CH_2CH_3)_2$$

Bromuro de etilmagnesio — Benzoato de metilo — 3-Fenil-3-pentanol

14.11 SÍNTESIS DE ALCANOS USANDO REACTIVOS DE ORGANOCOBRE

Los compuestos organometálicos de cobre ya se conocían mucho antes de que se apreciara plenamente su versatilidad en la química orgánica sintética. Los más útiles son los dialquilcupratos de litio, que resultan de la reacción de un halogenuro de cobre(I) con dos equivalentes de un alquil-litio en éter dietílico o tetrahidrofurano.

Los compuestos de organocobre que se usan para la formación de enlaces carbono-carbono, se llaman *reactivos de Gilman* en honor a Henry Gilman, el primero en estudiarlos. La carrera de Gilman en la enseñanza e investigación en la Estatal de Iowa abarcó más de medio siglo (1919-1975).

$$2RLi + CuX \xrightarrow[\text{o THF}]{\text{éter dietílico}} R_2CuLi + LiX$$

Alquil-litio — Halogenuro de Cu(I) (X = Cl, Br, I) — Dialquilcuprato de litio — Halogenuro de litio

MECANISMO 14.1 Formación de un dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman)

Paso 1: Un equivalente molar de un reactivo alquil-litio desplaza al yoduro del yoduro de cobre(I) para formar una especie alquilcobre(I).

$$\underset{\text{Alquil-litio}}{R{-}Li} \quad \underset{\text{Yoduro de cobre(I)}}{Cu{-}\ddot{\underset{..}{I}}:} \longrightarrow \underset{\text{Alquilcobre}}{R{-}Cu} \quad + \quad \underset{\text{Yoduro de litio}}{Li^{+}\ :\ddot{\underset{..}{I}}:^{-}}$$

Paso 2: El segundo equivalente molar del alquil-litio se adiciona al alquilcobre para formar una especie R_2Cu^- con carga negativa llamada *dialquilcuprato*. Se forma como su sal de litio, un dialquilcuprato de litio.

$$\underset{\text{Alquil-litio}}{R{-}Li} \quad \underset{\text{Alquilcobre}}{Cu{-}R} \longrightarrow \underset{\text{Dialquilcuprato de litio}}{[R{-}\bar{C}u{-}R]\ Li^{+}}$$

La reacción se lleva a cabo en solución de éter dietílico o tetrahidrofurano. El dialquilcuprato de litio es soluble bajo estas condiciones y se usa en forma directa.

El mecanismo 14.1 muestra la formación de un dialquilcuprato de litio.

Los dialquilcupratos de litio reaccionan con halogenuros de alquilo para producir alcanos por formación de enlaces carbono-carbono entre el grupo alquilo del halogenuro de alquilo y el grupo alquilo del dialquilcuprato:

$$\underset{\text{Dialquilcuprato de litio}}{R_2CuLi} + \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R'X} \longrightarrow \underset{\text{Alcano}}{R{-}R'} + \underset{\text{Alquilcobre}}{RCu} + \underset{\text{Halogenuro de litio}}{LiX}$$

Los halogenuros de metilo y de alquilo primarios, en especial los yoduros, funcionan mejor. Con halogenuros de alquilo secundarios y terciarios, la eliminación se vuelve un problema:

$$\underset{\text{Dimetilcuprato}}{(CH_3)_2CuLi} + \underset{\text{1-Yododecano}}{CH_3(CH_2)_8CH_2I} \xrightarrow[0°\ C]{\text{éter dietílico}} \underset{\text{Undecano (90\%)}}{CH_3(CH_2)_8CH_2CH_3}$$

Los diarilcupratos de litio se preparan en la misma forma que los dialquilcupratos de litio y experimentan reacciones comparables con las de los halogenuros de alquilo primarios:

$$\underset{\text{Difenilcuprato de litio}}{(C_6H_5)_2CuLi} + \underset{\text{1-Yodooctano}}{ICH_2(CH_2)_6CH_3} \xrightarrow{\text{éter dietílico}} \underset{\text{1-feniloctano (99\%)}}{C_6H_5CH_2(CH_2)_6CH_3}$$

Los organocupratos que se usan con más frecuencia son aquellos en que el grupo alquilo es primario. El impedimento estérico da origen a que los dialquilcupratos secundarios y terciarios sean menos reactivos, y tiendan a descomponerse antes de reaccionar con el halogenuro de alquilo. La reacción de los reactivos cuprato con halogenuros de alquilo sigue el orden S_N2 usual: CH_3 > primario > secundario > terciario, y I > Br > Cl > F. Los *p*-toluenosulfonatos son un poco más reactivos que los halogenuros. Debido a que el halogenuro de alquilo y el reactivo dialquilcuprato deben ser ambos primarios a fin de producir rendimientos satisfactorios de productos de acoplamiento, la reacción se usa con más frecuencia para la formación de enlaces $RCH_2{-}CH_2R'$ y $RCH_2{-}CH_3$ en alcanos.

Un paso clave en el mecanismo de reacción parece ser el ataque nucleofílico en el halogenuro de alquilo por el átomo de cobre con carga negativa, pero los detalles del mecanismo no se entienden bien. En efecto, es probable que haya más de un mecanismo por el cual los cu-

pratos reaccionan con compuestos orgánicos halogenados. Se sabe que los halogenuros de vinilo y los halogenuros de arilo son muy poco reactivos hacia el ataque nucleofílico, pero sí reaccionan con los dialquilcupratos de litio:

$$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2CuLi + \text{1-Bromociclohexeno (ciclohexenil–Br)} \xrightarrow{\text{éter dietílico}} \text{ciclohexenil–}CH_2CH_2CH_2CH_3$$

Dibutilcuprato de litio — 1-Bromociclohexeno — 1-Butilciclohexeno (80%)

$$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2CuLi + C_6H_5\text{–I} \xrightarrow{\text{éter dietílico}} C_6H_5\text{–}CH_2CH_2CH_2CH_3$$

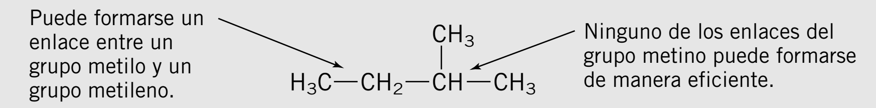
Dibutilcuprato de litio — Yodobenceno — Butilbenceno (75%)

PROBLEMA 14.10

Sugiera una combinación apropiada de un halogenuro orgánico y un reactivo cuprato para la preparación de cada uno de los siguientes compuestos:

a) 2-Metilbutano *b*) 1,3,3-Trimetilciclopenteno

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Primero se inspecciona la molécula objetivo para saber cuáles son los mejores enlaces para formar por la reacción de un halogenuro de alquilo y un cuprato, teniendo en cuenta que ni el halogenuro de alquilo ni el grupo alquilo del dialquilcuprato de litio deberán ser secundarios o terciarios.



Hay dos combinaciones, ambas aceptables, que forman el enlace $H_3C—CH_2$:

$$(CH_3)_2CuLi + BrCH_2CH(CH_3)_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH(CH_3)_2$$

Dimetilcuprato — 1-Bromo- — 2-Metilbutano

$$CH_3I + LiCu[CH_2CH(CH_3)_2]_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH(CH_3)_2$$

Yodometano — Diisobutilcuprato de litio — 2-Metilbutano

14.12 UN REACTIVO ORGANOZINC PARA LA SÍNTESIS DE CICLOPROPANO

El zinc reacciona con los halogenuros de alquilo de una manera similar a la del magnesio.

$$RX + Zn \xrightarrow{\text{éter dietílico}} RZnX$$

Halogenuro de alquilo — Zinc — Halogenuro de alquilzinc

Victor Grignard llegó a estudiar compuestos de organomagnesio como resultado del trabajo anterior que había realizado con derivados orgánicos del zinc.

El zinc es menos electropositivo que el litio y el magnesio, y el enlace carbono-zinc es menos polar. Los reactivos de organozinc no son tan reactivos hacia los aldehídos y cetonas como los reactivos de Grignard y los compuestos de organolitio.

Un compuesto de organozinc que ocupa un nicho especial en la síntesis orgánica es el *yoduro de yodometilzinc* (ICH_2ZnI). Se prepara por la reacción del par zinc-cobre [Zn(Cu), zinc cuya superficie se ha activado con un poco de cobre] con diyodometano en éter dietílico.

El yoduro de yodometilzinc se conoce como *reactivo de Simmons-Smith*, en honor a Howard E. Simmons y Ronald D. Smith, de Du Pont, quienes describieron por primera vez su uso en la preparación de ciclopropanos.

$$CH_2I_2 + Zn \xrightarrow[\text{Cu}]{\text{éter dietílico}} ICH_2ZnI$$

Diyodometano — Zinc — Yoduro de yodometilzinc

Lo que hace del yodometilzinc un reactivo tan útil es que reacciona con alquenos para formar ciclopropanos.

$H_2C{=}C(CH_2CH_3)(CH_3)$ $\xrightarrow[\text{éter dietílico}]{CH_2I_2,\ Zn(Cu)}$ 1-Etil-1-metilciclopropano

2-Metil-1-buteno 1-Etil-1-metilciclopropano

Esta reacción se llama *reacción de Simmons-Smith* y es uno de los pocos métodos disponibles para la síntesis de ciclopropanos. La reacción es *estereoespecífica*. Los sustituyentes que fueron cis en el alqueno, permanecen cis en el ciclopropano.

$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$ $\xrightarrow[Zn(Cu)]{CH_2I_2}$

(*Z*)-3-Hexeno *cis*-1,2-Dietilciclopropano (34%)

$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3$ $\xrightarrow[Zn(Cu)\ \text{éter dietílico}]{CH_2I_2}$

(*E*)-3-Hexeno *trans*-1,2-Dietilciclopropano (15%)

PROBLEMA 14.11

¿Qué alquenos elegiría como materiales iniciales para preparar cada uno de los siguientes derivados de ciclopropano por reacción con yoduro de yodometilzinc?

a) CH_3 (biciclo con metilo)

b) (espiro ciclobutano-ciclopropano)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Deberá recordar que se transfiere una unidad CH_2 en la síntesis de ciclopropano usando el reactivo de Simmons-Smith. Por consiguiente, retrosintéticamente se le desconectan los enlaces a un grupo CH_2 de un anillo de tres miembros para identificar el alqueno inicial.

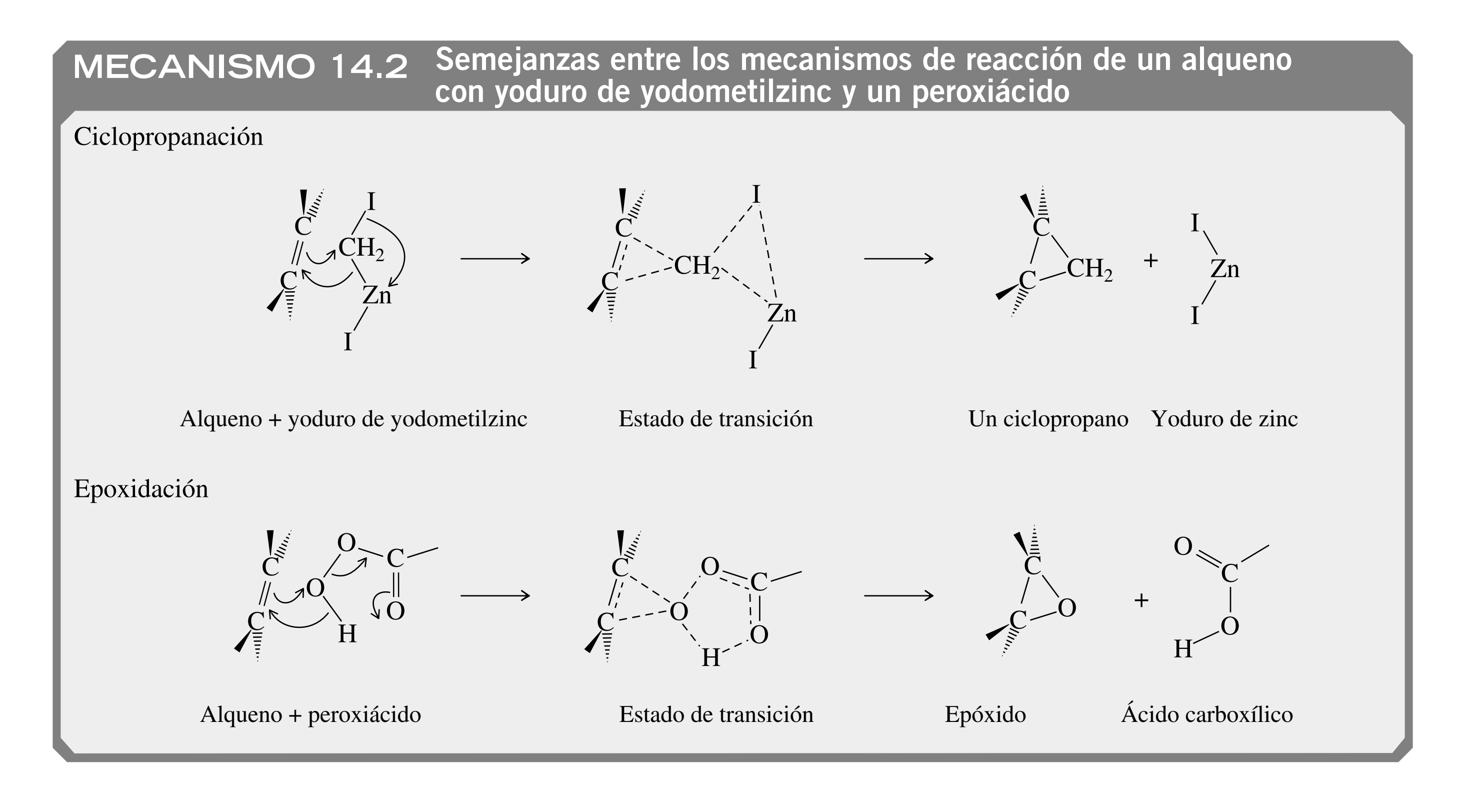
CH_3, CH_2 ⟹ CH_3 + $[CH_2]$

La síntesis completa es

CH_3 $\xrightarrow{CH_2I_2,\ Zn(Cu)}$ CH_3

1-Metilciclohepteno 1-Metilbiciclo[5.1.0]octano

La ciclopropanación de alquenos con el reactivo de Simmons-Smith tiene alguna semejanza con la epoxidación. Ambas reacciones son cicloadiciones estereoespecíficas, y el yoduro yodometilzinc se comporta, como los peroxiácidos, como un electrófilo débil. Ambas cicloadi-



ciones tienen lugar más rápido con los enlaces dobles más sustituidos que con los menos sustituidos, pero son sensibles al impedimento estérico en el alqueno. Estas semejanzas se reflejan en los mecanismos propuestos para las dos reacciones que se muestran en el mecanismo 14.2. Se cree que ambas son concertadas.

El yoduro de yodometilzinc rompe el patrón observado hasta ahora en la reactividad organometálica. A diferencia de los reactivos de organolitio, de Grignard y de organocobre, todos nucleofílicos, el yoduro de yodometilzinc es electrofílico.

14.13 CARBENOS Y CARBENOIDES

El yoduro de yodometilzinc con frecuencia es llamado **carbenoide**, lo que significa que se asemeja a un **carbeno** en sus reacciones químicas. Los carbenos son moléculas neutras en las que uno de los átomos de carbono tiene seis electrones de valencia. Tales carbonos son *divalentes*; están enlazados en forma directa sólo a otros dos átomos y no tienen enlaces múltiples. El yoduro de yodometilzinc reacciona como si fuera una fuente de carbeno H—C̈—H.

La especie de carbonos divalentes recibió atención por primera vez en el trabajo del químico suizo-estadounidense J. U. Nef, a finales del siglo XIX; luego se les ignoró en gran medida hasta la década de 1950.

Es claro que el $:CH_2$ libre no está implicado en la reacción de Simmons-Smith, pero hay evidencia considerable de que los carbenos se forman como intermediarios en ciertas otras reacciones que convierten alquenos en ciclopropanos. Los ejemplos más estudiados de estas reacciones incluyen diclorocarbeno y dibromocarbeno.

:C̈l—C̈—C̈l: :B̈r—C̈—B̈r:

Diclorocarbeno   Dibromocarbeno

Los carbenos son demasiado reactivos para ser aislados y almacenados, pero han sido atrapados en argón congelado para su estudio espectroscópico a temperaturas muy bajas.

Los dihalocarbenos se forman cuando los trihalometanos son tratados con una base fuerte, como *ter*-butóxido de potasio. El mecanismo 14.3 es una eliminación en la que un protón y un halogenuro se pierden del mismo carbono. Es una α-*eliminación*.

MECANISMO 14.3 Formación de dibromocarbeno a partir de tribromometano

Paso 1: Los tres átomos de bromo electronegativos hacen al tribromometano lo bastante ácido para proporcionar una concentración pequeña de su base conjugada por tratamiento con *ter*-butóxido de potasio.

$$Br_3C{-}H + {:}\ddot{O}^{-}{-}C(CH_3)_3 \underset{}{\overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons}} Br_3\bar{C}{:} + H{-}\ddot{O}{-}C(CH_3)_3$$

Tribromometano (ácido) | Ion *ter*-butóxido (base) | Ion tribromometiluro (base conjugada) | Alcohol *ter*-butílico (ácido conjugado)

Paso 2: La base conjugada del tribromometano se disocia en dibromocarbeno y ion bromuro.

$$Br_3C{:}^{-} \xrightarrow{\text{lento}} {:}CBr_2 + {:}\ddot{Br}{:}^{-}$$

Ion tribromometiluro | Dibromocarbeno | Ion bromuro

Cuando se generan en presencia de un alqueno, los dihalocarbenos experimentan cicloadición al enlace doble para formar dihalociclopropanos.

$$\text{Ciclohexeno} + CHBr_3 \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{KOC(CH_3)_3} \text{7,7-Dibromobiciclo[4.1.0]heptano (75\%)}$$

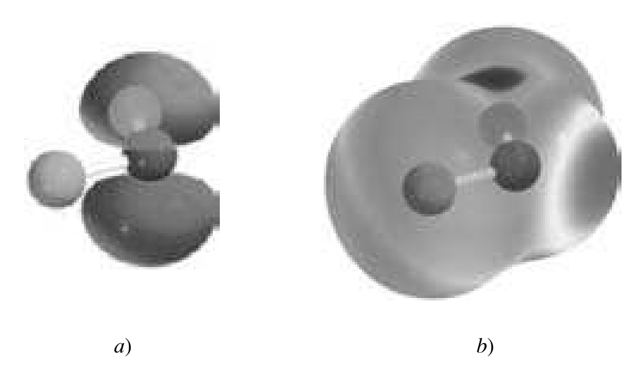
Ciclohexeno | Tribromometano | 7,7-Dibromobiciclo[4.1.0]heptano (75%)

La reacción de dihalocarbenos con alquenos es estereoespecífica, y se observa adición syn.

PROBLEMA 14.12

La estereoquímica syn de la cicloadición del dibromocarbeno fue demostrada en experimentos usando *cis*- y *trans*-2-buteno. Muestre la estructura del producto obtenido de la adición de dibromocarbeno a cada alqueno.

El enlace en los dihalocarbenos se basa en la hibridación sp^2 del carbono, mostrado para CCl_2 en la figura 14.4*a*. Dos de los orbitales híbridos sp^2 del carbono están implicados en enlaces σ a los halógenos. El tercer orbital sp^2 contiene el par de electrones no compartido, y el orbital 2*p* no hibridado está vacío. El mapa del potencial electrostático en la figura 14.4*b* ilustra esto muy bien con el mayor carácter negativo (*rojo*) concentrado en la región del orbi-



a) *b*)

FIGURA 14.4 *a*) El par de electrones no compartido ocupa un orbital híbrido sp^2 en el diclorocarbeno. No hay electrones en el orbital *p* no hibridado. *b*) Un mapa del potencial electrostático del diclorocarbeno muestra la carga negativa concentrada en la región del par no compartido, y la carga positiva arriba y abajo del carbono. (Vea sección a color, p. C-10.)

TABLA 14.3 Reactividad relativa hacia los alquenos

Alqueno	CBr_2	Br_2	Epoxidación
$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	3.5	333	muy rápido
$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	3.2	24	13.5
$(CH_3)_2C{=}CH_2$	1.00	1.00	1.00
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$	0.07		0.05

tal del par solitario, y la región de mayor carga positiva (*azul*) situada arriba y abajo del plano de la molécula.

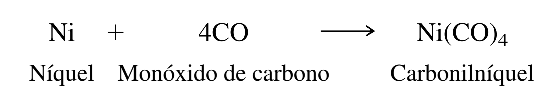
Por tanto, los dihalocarbenos son el caso interesante de una especie que se asemeja tanto a un carbanión (par de electrones no compartido en el carbono) como a un carbocatión (orbital *p* vacío). ¿Cuál es la característica estructural que controla su reactividad? ¿Su orbital *p* vacío causa que reaccione como un electrófilo? ¿Su par no compartido lo hace nucleofílico? Al comparar la velocidad de reacción de CBr_2 hacia una serie de alquenos con la de los electrófilos típicos hacia los mismos alquenos (tabla 14.3), se observa que la reactividad de CBr_2 es paralela a la de los reactivos electrofílicos típicos como Br_2 y peroxiácidos. Por consiguiente, el dibromocarbeno es electrofílico, y es razonable concluir que los electrones fluyen del sistema π del alqueno al orbital *p* vacío del carbeno en el paso determinante de la velocidad de la formación del ciclopropano.

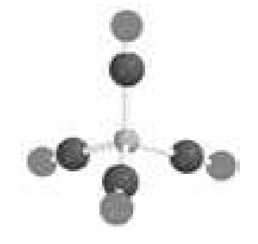
La exposición hasta ahora se ha enfocado en compuestos organometálicos de litio, magnesio, cobre y zinc y algunas de las formas en que se usan como reactivos para transformaciones sintéticas. En el resto de este capítulo se vuelve la atención a los compuestos organometálicos de varios metales de transición, incluyendo algunos menos conocidos. Algunos de los compuestos son de interés estructural, otros son catalizadores efectivos para reacciones útiles.

14.14 COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE METALES DE TRANSICIÓN

Una gran cantidad de compuestos organometálicos se basan en metales de transición. Los ejemplos incluyen derivados orgánicos de hierro, níquel, cromo, platino y rodio. Muchos procesos industriales importantes son catalizados por metales de transición o sus complejos. Antes de hablar de estos procesos, son muy oportunas unas cuantas palabras sobre las estructuras de los complejos de metales de transición.

Un complejo de un metal de transición consiste en un metal de transición al que están unidos grupos llamados **ligandos**. En esencia, cualquier cosa unida a un metal es un ligando. Un ligando puede ser un elemento (O_2, N_2), un compuesto (NO) o un ion (CN^-); puede ser inorgánico, como en los ejemplos que se acaban de citar, u orgánico. Los ligandos difieren en el número de electrones que comparten con el metal de transición al que están unidos. El monóxido de carbono es un ligando que se encuentra con frecuencia en complejos de los metales de transición y contribuye con dos electrones; se considera mejor en términos de la estructura de Lewis $:\overset{-}{C}{\equiv}\overset{+}{O}:$ en la que el carbono es el sitio reactivo. Un ejemplo de un complejo carbonilo de un metal de transición es el carbonilníquel, una sustancia muy tóxica, que se preparó por primera vez hace más de 100 años y es un intermediario en la purificación del níquel. Se forma de manera espontánea cuando el monóxido de carbono es pasado por níquel elemental.





Muchos complejos de metales de transición, incluyendo $Ni(CO)_4$, obedecen la **regla de 18 electrones**, la cual es a los complejos de los metales de transición como la regla del octeto para los elementos del grupo principal como el carbono y el oxígeno. Establece que

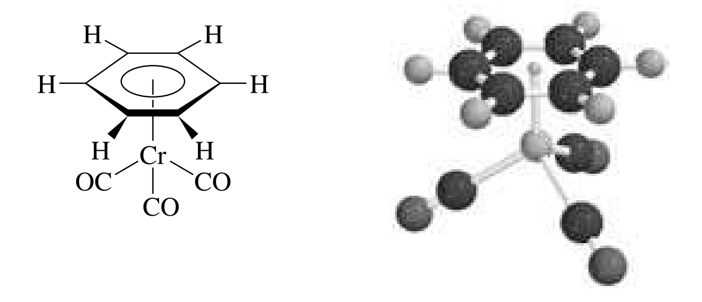
> Para los complejos de los metales de transición, *el número de ligandos que pueden estar unidos a un metal será tal que la suma de los electrones llevados por los ligandos más los electrones de valencia del metal sea igual a 18*.

Con un número atómico de 28, el níquel tiene la configuración electrónica $[Ar]4s^23d^8$ (10 electrones de valencia). La regla de 18 electrones se satisface agregando a estos 10 los ocho electrones de cuatro ligandos monóxido de carbono. Un punto útil a recordar sobre la regla de 18 electrones cuando se expongan algunas reacciones de complejos de metales de transición es que, si el número es menor que 18, el metal es considerado de *coordinación insaturada* y puede aceptar ligandos adicionales.

PROBLEMA 14.13

Como el níquel, el hierro reacciona con monóxido de carbono para formar un compuesto que tiene la fórmula $M(CO)_n$ que obedece la regla de 18 electrones. ¿Cuál es el valor de n en la fórmula $Fe(CO)_n$?

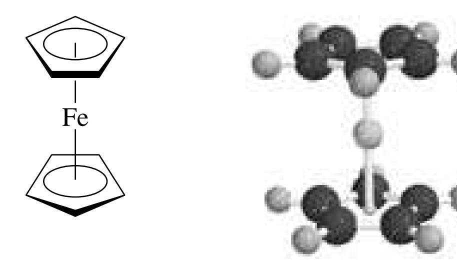
No todos los ligandos usan sólo dos electrones para enlazarse con los metales de transición. El cromo tiene la configuración electrónica $[Ar]4s^23d^4$ (seis electrones de valencia) y necesita 12 más para satisfacer la regla de 18 electrones. En el compuesto (benceno)tricarbonilcromo, seis de estos 12 son los electrones π del anillo de benceno; los seis restantes son de los tres ligandos carbonilo.



(Benceno)tricarbonilcromo

El ferroceno tiene una estructura aún más interesante. Un hierro central tiene enlaces π con dos ligandos ciclopentadienilo en lo que se describe en forma acertada como *emparedado*. También obedece la regla de 18 electrones. Cada ligando ciclopentadienilo contribuye con cinco electrones para un total de 10, y el hierro, con una configuración electrónica de $[Ar]4s^23d^6$, contribuye con ocho. De manera alternativa, el ferroceno puede verse como un derivado de Fe^{2+} (seis electrones de valencia) y dos anillos ciclopentadienido aromáticos (seis electrones cada uno).

En la primera página de este capítulo se muestra un mapa del potencial electrostático del ferroceno.



Ferroceno

Un compuesto organometálico de origen natural: la coenzima B_{12}

La anemia perniciosa es una enfermedad que se caracteriza, como todas las anemias, por una deficiencia de glóbulos rojos. A diferencia de la anemia ordinaria, la anemia perniciosa no responde al tratamiento con fuentes de hierro, y antes que se desarrollaran tratamientos efectivos, con frecuencia era fatal. La inyección de extractos de hígado fue uno de esos tratamientos, y en 1948 los químicos tuvieron éxito al aislar el "factor antianemia perniciosa" del hígado de res como un compuesto cristalino rojo, al cual llamaron *vitamina* B_{12}. Este compuesto tenía la fórmula $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$. Su complejidad impidió la determinación de su estructura por técnicas de degradación clásicas, y los métodos espectroscópicos eran demasiado primitivos para ser de mucha ayuda. La estructura fue resuelta por Dorothy Crowfoot Hodgkin de la Universidad de Oxford en 1955 usando técnicas de difracción con rayos X, y se muestra en la figura 14.5*a.* La determinación de la estructura por cristalografía con rayos X puede considerarse superficialmente como tomar una fotografía de una molécula con rayos X. Es una tarea que demandaba mucho trabajo, por ello Hodgkin ganó el premio Nobel de Química en 1964. En los estudios estructurales modernos por cristalografía con rayos X se usan computadoras para recolectar y analizar los datos de difracción, y esto sólo toma una fracción del tiempo que se requería hace años para resolver la estructura de la vitamina B_{12}.

La estructura de la vitamina B_{12} es interesante porque contiene un átomo de cobalto central que está rodeado por seis átomos en una geometría octaédrica. Un sustituyente, el grupo ciano (—CN), es lo que se conoce como un "artefacto". Parece haberse introducido en la molécula durante el proceso de aislamiento y da origen al sinónimo *cianocobalamina* para la vitamina B_{12}. Éste es el material usado para el tratamiento de la anemia perniciosa, pero no es la forma en que ejerce su actividad. La sustancia biológicamente activa se llama *coenzima* B_{12} y difiere de la vitamina B_{12} en el ligando unido al cobalto (figura 14.5*b*). La coenzima B_{12} es la única sustancia natural conocida que tiene un enlace carbono-metal. Es más, ¡la coenzima B_{12} fue descubierta antes que cualquier compuesto con un grupo alquilo unido por enlace σ al cobalto hubiera sido aislado en el laboratorio!

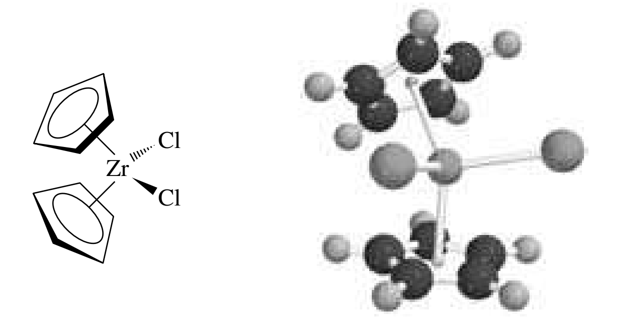
En efecto, el ferroceno fue preparado por primera vez agregando cloruro de hierro(II) a ciclopentadienilsodio. En lugar de la especie esperada con enlaces σ mostrada en la ecuación, se formó el ferroceno.

El ciclopentadienilsodio es iónico. Su anión es el ion ciclopentadieniluro aromático, el cual contiene seis electrones π.

$$2\left[C_5H_5^- \; Na^+\right] + FeCl_2 \not\longrightarrow (C_5H_5)_2Fe \;(\sigma) + 2NaCl$$

Ciclopentadienilsodio — Cloruro — (No se forma)

La preparación y determinación de la estructura del ferroceno marcaron el principio de la química de los metalocenos. Los **metalocenos** son compuestos organometálicos que llevan ligandos ciclopentadieniluro. Se conoce una gran cantidad de estos compuestos, incluso algunos en los que el metal es uranio. Los metalocenos además de ser interesantes desde el punto de vista estructural, muchos tienen aplicaciones útiles como catalizadores en procesos industriales. Los metalocenos basados en zirconio, por ejemplo, son los catalizadores que más se usan para la polimerización de Ziegler-Natta de alquenos. Se dirá más sobre ellos en la sección 14.17 y en el capítulo 29.



Dicloruro de (bis)ciclopentadienilzirconio

FIGURA 14.5 La estructura de *a*) la vitamina B_{12} y *b*) la coenzima B_{12}.

Los compuestos naturales con enlaces carbono-metal son muy raros. El mejor ejemplo de un compuesto organometálico de este tipo es la coenzima B_{12}, la cual tiene un enlace σ carbono-cobalto (figura 14.5). La anemia perniciosa resulta de una deficiencia de coenzima B_{12} y se puede tratar agregando fuentes de cobalto a la dieta. Una fuente de cobalto es la vitamina B_{12}, un compuesto relacionado desde el punto de vista estructural, pero no idéntico, a la coenzima B_{12}.

14.15 HIDROGENACIÓN CATALÍTICA HOMOGÉNEA

Se han visto numerosos ejemplos de la hidrogenación de alquenos catalizada por varios metales divididos finamente como Ni, Pt, Pd y Rh. En todos estos casos, el metal actuó como un *catalizador heterogéneo*, presente como un sólido mientras el alqueno estaba en solución. La idea de llevar a cabo hidrogenaciones en solución homogénea parecía inverosímil puesto que ningún disolvente es capaz de disolver simultáneamente tanto los metales como los hidrocarburos. No obstante, hay una forma de hacerlo.

El rodio es un buen catalizador para la hidrogenación de alquenos (sección 6.1), al igual que muchos de sus complejos como el cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (catalizador de Wilkinson).

Geoffrey Wilkinson (Colegio Imperial, Londres) compartió el premio Nobel de Química en 1973 con Ernst O. Fischer (Munich) por sus logros en la química organometálica. Además de su trabajo con catalizadores para la hidrogenación homogénea, Wilkinson colaboró en la determinación de la estructura del ferroceno al igual que en el estudio de otros varios aspectos de los compuestos organometálicos.

$$(C_6H_5)_3P{-}\underset{\substack{|\\ P(C_6H_5)_3}}{\overset{\substack{P(C_6H_5)_3\\ |}}{Rh}}{-}Cl \quad = \quad [(C_6H_5)_3P]_3RhCl$$

Cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio

Como el rodio en sí, el catalizador de Wilkinson es un catalizador efectivo para la hidrogenación de alquenos. Es selectivo, reduce los enlaces dobles menos sustituidos más rápido que los

más sustituidos, y C═C en preferencia al C═O. A diferencia del rodio metálico, sin embargo, el catalizador de Wilkinson es soluble en muchos disolventes orgánicos.

$$\text{Carvona} + H_2 \xrightarrow[\text{benceno, 25° C, 1 atm}]{[(C_6H_5)_3P]_3RhCl} \text{Dihidrocarvona (90 a 94\%)}$$

Carvona

Dihidrocarvona (90 a 94%)

El mecanismo de la hidrogenación del propeno en presencia del catalizador de Wilkinson se muestra en el mecanismo 14.4.

MECANISMO 14.4 Hidrogenación homogénea del propeno en presencia del catalizador de Wilkinson

La reacción:

$$H_2C{=}CHCH_3 + H_2 \xrightarrow{[(C_6H_5)_3P]_3RhCl} CH_3CH_2CH_3$$

Propeno Hidrógeno Propano

Pasos 1 y 2: El catalizador se convierte en su forma activa por reacción con H_2 y la pérdida de trifenilfosfina en pasos separados. Estos dos pasos pueden ocurrir en cualquier orden.

Cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio: $ClRh[P(C_6H_5)_3]_3$ → ($+H_2$ entonces $-(C_6H_5)_3P$; o $-(C_6H_5)_3P$ entonces $+H_2$) → $ClRhH_2[P(C_6H_5)_3]_2$

Cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio

Complejo dihidruro de bis(trifenilfosfina)

Paso 3: El alqueno (propeno en este caso) se une con el rodio por medio de sus electrones π.

$$ClRhH_2[P(C_6H_5)_3]_2 + H_2C{=}CHCH_3 \longrightarrow ClRhH_2[P(C_6H_5)_3]_2(H_2C{=}CHCH_3)$$

Complejo dihidruro de bis(trifenilfosfina) Propeno Complejo rodio-alqueno

Paso 4: El complejo rodio-alqueno formado en el paso 3 se rearregla. Los electrones π del ligando alqueno se usan para formar un enlace σ entre el Rh y el carbono menos sustituido mientras el hidruro migra del Rh al carbono más sustituido.

.

$$ClRhH_2[P(C_6H_5)_3]_2(H_2C{=}CHCH_3) \longrightarrow ClRhH[P(C_6H_5)_3]_2(CH_2CH_2CH_3)$$

Complejo rodio-propeno Complejo rodio-propano

(*continúa*)

MECANISMO 14.4 Hidrogenación homogénea del propeno en presencia del catalizador de Wilkinson *(continuación)*

Paso 5: El hidruro migra del Rh al carbono y el complejo se disocia, liberando propano.

Paso 6: El "complejo bis" formado en el paso 5 reacciona con H_2 para dar la forma activa del catalizador. Ésta es la misma sustancia mostrada como el producto de los pasos 1 y 2. Los pasos 3 a 6 se repiten una y otra vez.

El efecto que ha tenido la catálisis homogénea con metales de transición en la síntesis estereoselectiva es impresionante en especial. Usando ligandos quirales, es posible controlar la hidrogenación de enlaces dobles de modo que los centros de quiralidad nuevos tengan una configuración particular. El fármaco L-dopa, que se usa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se prepara en cantidades de muchas toneladas por hidrogenación enantioselectiva catalizada por un complejo de rodio quiral enantioméricamente puro.

(*S*)-3,4-Dihidroxifenilalanina
(L-dopa)
(rendimiento 100%; exceso enantiomérico 95%)

La síntesis de L-dopa marcó un avance importante en la industria farmacéutica: la preparación y comercialización de fármacos quirales como enantiómeros puros (véase el ensayo "Fármacos quirales" en el capítulo 7). William S. Knowles (Monsanto) y Ryoji Noyori (Nagoya, Japón) compartieron el premio Nobel de Química en 2001 por su trabajo independiente en hidrogenaciones enantioselectivas. Knowles diseñó y llevó a cabo la síntesis de L-dopa, y Noyori desarrolló una variedad de catalizadores quirales en los que varió tanto el metal como los ligandos para lograr enantioselectividades que se aproximaran a 100%.

Para más información sobre el trabajo de Knowles y Noyori, véase "The Nobel Prize in Chemistry for 2001" en el ejemplar de mayo de 2002 de *Journal of Chemical Education*, pp. 572-577.

La quiralidad en los catalizadores se logra al emplear ligandos con centros o ejes de quiralidad. A veces el centro de quiralidad es un átomo de fósforo del ligando. Se recordará que el

BINAP es la abreviatura de 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftilo.

fósforo con tres grupos diferentes unidos a él es piramidal y estable desde el punto de vista de la configuración (sección 7.16). Aunque los ejes de quiralidad (sección 10.9) son menos conocidos que los centros de quiralidad, muchos de los catalizadores más útiles se basan en ellos. El ampliamente usado BINAP de Noyori tiene un eje de quiralidad, y el impedimento estérico evita la interconversión de enantiómeros al restringir la rotación en torno al enlace que une los anillos de naftaleno. El metal, por lo general rutenio, es mantenido en su lugar por los dos átomos de fósforo (gris claro) en un ambiente quiral. Las demandas estéricas en la cavidad ocupada por el metal en Ru-BINAP causan que la reacción ocurra de manera preferencial en una cara del enlace doble.

$P(C_6H_5)_2$

$P(C_6H_5)_2$

(*S*)-(–)-BINAP

PROBLEMA 14.14

El fármaco antiinflamatorio *naproxeno* se vende como el enantiómero (*S*). Una síntesis a gran escala usa el catalizador Ru-BINAP para la hidrogenación. ¿Qué compuesto hidrogenaría para preparar naproxeno?

CH_3

$CHCO_2H$

CH_3O

Se ha desarrollado una gran cantidad de catalizadores con metales de transición enantioselectivos, no sólo para hidrogenación sino también para otras reacciones. Las opciones para cambiar sus propiedades al variar el metal, su estado de oxidación y los ligandos, casi son ilimitados.

14.16 METÁTESIS DE OLEFINAS

La investigación industrial a finales de la década de 1950 estableció que los alquenos experimentaban una reacción nueva al hacerlos pasar sobre un lecho caliente de óxidos metálicos mezclados. El propeno, por ejemplo, fue convertido en una mezcla de etileno y 2-buteno (cis + trans).

$$2CH_3CH{=}CH_2 \xrightleftharpoons{\text{catalizador}} H_2C{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

Propeno — Etileno — *cis-* + *trans*-2-buteno

La palabra "metátesis" se refiere a un intercambio o trasposición de objetos.

Esta misma transformación se llevó a cabo después a temperaturas menores por catálisis homogénea con metales de transición. Se establece un equilibrio, y se obtiene la misma mezcla sin importar si el propeno o una mezcla 1:1 de etileno y 2-buteno están sometidos a las condiciones de la reacción. La reacción se llama **metátesis cruzada** y es un tipo de **metátesis de olefinas**.

Cuando se descubrió por primera vez la metátesis cruzada, el propeno era sólo de uso limitado y la reacción se consideraba como una fuente potencial de etileno. Sin embargo, una vez que se desarrollaron métodos para la preparación de polipropileno estereorregular, el propeno

se volvió más valioso y la metátesis cruzada del etileno y el 2-buteno ahora sirven como una fuente de propeno.

La relación entre reactivos y productos en la metátesis cruzada puede analizarse retrosintéticamente al unir los enlaces dobles de dos moléculas de reactivos con líneas punteadas, y luego desconectando en la otra dirección.

$CH_3CH{=}CH_2$ + $CH_3CH{=}CH_2$ ⇒ $CH_3CH{-}{-}{-}CH_2$ / $CH_3CH{-}{-}{-}CH_2$ ⇐ $CH_3CH{=}CHCH_3$ + $CH_2{=}CH_2$

Dos moléculas de propeno

2-buteno + etileno

Aunque esta representación ayuda a relacionar productos y reactivos, *no se relaciona con el mecanismo*. *Nada que contenga un anillo de cuatro carbonos es un intermediario en la metátesis cruzada de olefinas*.

PROBLEMA 14.15

¿Qué alquenos se forman a partir del 2-penteno por metátesis cruzada de olefinas?

El mecanismo aceptado por lo general para la metátesis cruzada de olefinas es delineado por el caso del propeno en el mecanismo 14.5. El catalizador pertenece a una clase de organometálicos conocida como *metalocarbeno*, *complejo carbeno* o *complejo alquilideno*. Su estructura se caracteriza por un enlace doble carbono-metal. En la metátesis de olefinas el metal típico es rutenio (Ru), tungsteno (W) o molibdeno (Mo). Los complejos metal de transición-carbeno fueron preparados por primera vez por Ernst O. Fischer (Munich), quien compartió el premio Nobel de Química en 1973 con Geoffrey Wilkinson.

Uno de los catalizadores que más se utilizan para la metátesis de olefinas es el complejo de rutenio mostrado. Se llama *catalizador de Grubbs* y se abrevia $Cl_2(PCy_3)_2Ru{=}CHC_6H_5$.

Este complejo de rutenio y otros relacionados fueron desarrollados por Robert H. Grubbs en Caltech.

$Cl_2(PCy_3)_2Ru{=}CH{-}C_6H_5$ Cy = ciclohexilo

Catalizador de Grubbs

La metátesis cruzada de olefinas es una reacción intermolecular entre enlaces dobles de moléculas separadas. Las metátesis intramoleculares en las que los dos enlaces dobles pertenecen a la misma molécula, también son comunes y conducen a la formación de anillos. El proceso se llama *metátesis con cierre de anillo*.

$$o\text{-}(CH{=}CH_2)C_6H_4OCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25°\ C]{Cl_2(PCy_3)_2Ru{=}CHC_6H_5} \text{2H-1-Benzopirano} + H_2C{=}CH_2$$

Éter alil *o*-vinilfenílico → 2H-1-Benzopirano (95%) + Etileno

Aunque la metátesis de olefinas es un proceso en equilibrio, puede dar altos rendimientos del producto deseado cuando se forma etileno como el otro alqueno. Siendo un gas, el etileno escapa de la mezcla de reacción, y el equilibrio se desplaza a la derecha de acuerdo con el principio de Le Châtelier. La metátesis con cierre de anillo ha sido aplicada en forma amplia e imaginativa en la síntesis de productos naturales. Ocurre bajo condiciones suaves y tolera la presencia de numerosos grupos funcionales.

MECANISMO 14.5 Metátesis cruzada de olefinas

Reacción total:

$$2\ CH_3CH{=}CH_2 \underset{}{\overset{\text{catalizador}}{\rightleftharpoons}} H_2C{=}CH_2 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

Propeno — Etileno — 2-Buteno (cis + trans)

Mecanismo: Para simplificar la presentación del mecanismo, el símbolo (M) representa el metal de transición y sus ligandos. Se han omitido pasos en los que los ligandos se separan del metal o se unen a él; por consiguiente, el número de ligandos no necesariamente es el mismo a lo largo de una etapa.

Etapa 1: En esta etapa los carbonos con hibridación sp^2 del alqueno, con sus grupos unidos, reemplazan al grupo bencilideno del catalizador. En el caso de un alqueno asimétrico como el propeno, los dos complejos carbeno recién formados (A y B) son diferentes.

$$M{=}CHC_6H_5 + CH_3CH{=}CH_2 \longrightarrow \begin{array}{ccc} M & - & CHC_6H_5 \\ | & & | \\ CH_3CH & - & CH_2 \end{array} + \begin{array}{ccc} M & - & CHC_6H_5 \\ | & & | \\ H_2C & - & CHCH_3 \end{array}$$

$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$\begin{array}{c} M \\ \| \\ CH_3CH \end{array} + \begin{array}{c} CHC_6H_5 \\ \| \\ CH_2 \end{array} \qquad \begin{array}{c} M \\ \| \\ CH_2 \end{array} + \begin{array}{c} CHC_6H_5 \\ \| \\ CHCH_3 \end{array}$$

A — B

Etapa 2: *Complejo A:* El propeno se adiciona al enlace doble del complejo carbeno para formar los metalociclobutanos C y D. La disociación de C forma propeno + A. La disociación de D forma 2-buteno + B.

$$M{=}CHCH_3 + CH_3CH{=}CH_2 \rightleftharpoons \begin{array}{ccc} M & - & CHCH_3 \\ | & & | \\ CH_3CH & - & CH_2 \end{array} + \begin{array}{ccc} M & - & CHCH_3 \\ | & & | \\ H_2C & - & CHCH_3 \end{array}$$

A — Propeno — C — D

$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$\begin{array}{c} M \\ \| \\ CH_3CH \end{array} + \begin{array}{c} CHCH_3 \\ \| \\ CH_2 \end{array} \qquad \begin{array}{c} M \\ \| \\ CH_2 \end{array} + \begin{array}{c} CHCH_3 \\ \| \\ CHCH_3 \end{array}$$

A — Propeno — B — 2-Buteno

Complejo B: El propeno se adiciona al enlace doble de B para formar los metalociclobutanos E y F. La disociación de E forma etileno + A. La disociación de F forma propeno + B.

$$M{=}CH_2 + CH_3CH{=}CH_2 \rightleftharpoons \begin{array}{ccc} M & - & CH_2 \\ | & & | \\ CH_3CH & - & CH_2 \end{array} + \begin{array}{ccc} M & - & CH_2 \\ | & & | \\ H_2C & - & CHCH_3 \end{array}$$

B — Propeno — E — F

$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$\begin{array}{c} M \\ \| \\ CH_3CH \end{array} + \begin{array}{c} CH_2 \\ \| \\ CH_2 \end{array} \qquad \begin{array}{c} M \\ \| \\ CH_2 \end{array} + \begin{array}{c} CH_2 \\ \| \\ CHCH_3 \end{array}$$

A — Etileno — B — Propeno

Etapa 3: Los dos complejos A y B que reaccionan en la etapa 2 también se regeneran en la misma etapa. Por tanto, la etapa 3 es tan sólo una repetición de la etapa 2 y el proceso continúa.

PROBLEMA 14.16

El producto de la siguiente reacción fue aislado con un rendimiento de 99%. ¿Cuál es?

$$C_6H_5-CH(CH=CH_2)N(CH_2CH=CH_2)C(=O)OC(CH_3)_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25°\ C]{Cl_2(PCy_3)_2Ru=CHC_6H_5} C_{15}H_{19}NO_2$$

La *metátesis con apertura de anillo* es lo inverso de la metátesis con cierre de anillo y promete como método de polimerización. Se aplica con más frecuencia cuando la apertura del anillo es acompañada por alivio de la tensión, como en los alquenos bicíclicos, por ejemplo.

$$\text{Biciclo[2.2.1]hepteno} \xrightarrow[-80°\ C]{\text{catalizador}} \text{Polinorborneno}$$

El catalizador para esta y muchas otras *polimerizaciones por metátesis con apertura de anillo*, es un complejo carbeno de tungsteno (W).

2,6-$(CH(CH_3)_2)_2C_6H_3-N=W(OC(CH_3)_3)_2(=CHC(CH_3)_3)$

Éste y otros catalizadores de tungsteno para la polimerización por metátesis con apertura de anillo fueron desarrollados por Richard R. Schrock (Du Pont, MIT).

14.17 CATÁLISIS DE ZIEGLER-NATTA PARA LA POLIMERIZACIÓN DE ALQUENOS

En la sección 6.22 se listaron tres métodos principales para la polimerización de alquenos: catiónica, por radicales libres y polimerización por coordinación. En la sección 7.15 se amplió el conocimiento de los polímeros en sus aspectos estereoquímicos al señalar que, aunque la polimerización del propeno por radicales libres forma polipropileno atáctico, la polimerización por coordinación produce un polímero estereorregular con propiedades físicas superiores. Debido a que los catalizadores responsables de la polimerización por coordinación son compuestos organometálicos, ahora es posible examinar la polimerización por coordinación con más detalle, en especial con respecto a la forma como funciona el catalizador.

A principios de la década de 1950, Karl Ziegler, entonces en el Instituto Max Planck para la Investigación del Carbón, en Alemania, estudiaba el uso de compuestos de aluminio como catalizadores para la oligomerización del etileno.

$$nH_2C=CH_2 \xrightarrow{Al(CH_2CH_3)_3} CH_3CH_2(CH_2CH_2)_{n-2}CH=CH_2$$

Etileno — Oligómeros del etileno

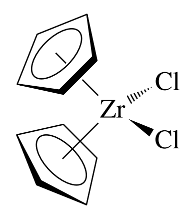
Ziegler encontró que al agregar ciertos metales o sus compuestos a la mezcla de reacción conducía a la formación de oligómeros del etileno con seis a 18 carbonos, pero otros promovían la formación de cadenas de carbono muy largas formando polietileno. Ambos fueron descubrimientos importantes. Los oligómeros del etileno de seis a 18 carbonos constituyen una clase de sustancias químicas orgánicas industriales conocidas como *olefinas α lineales* que se producen a una velocidad de 3×10^9 libras/año en Estados Unidos. El camino de Ziegler para obtener

polietileno es aún más importante porque ocurre a temperaturas y presiones menores y forma *polietileno de alta densidad*, el cual tiene propiedades superiores al material de baja densidad formado por la polimerización por radicales libres descrita en la sección 6.22.

Ziegler tenía una relación de trabajo con la compañía química italiana Montecatini, en la cual, Giulio Natta, del Instituto Politécnico de Milán, era asesor. Cuando Natta usó el catalizador de Ziegler para polimerizar propeno, descubrió que el catalizador no sólo era efectivo sino que formaba principalmente polipropileno isotáctico. (Recuerde de la sección 7.15 que la polimerización del propeno por radicales libres forma polipropileno atáctico.) El polipropileno isotáctico tiene un punto de fusión más alto que la forma atáctica y puede obtenerse en fibras o moldearse en materiales firmes y durables.

El zirconio se encuentra debajo del titanio en la tabla periódica, así que su elección era obvia en la búsqueda de otros catalizadores de Ziegler-Natta.

Los primeros catalizadores de Ziegler-Natta fueron combinaciones de tetracloruro de titanio ($TiCl_4$) y cloruro de dietilaluminio [$(CH_3CH_2)_2AlCl$], que luego dieron paso a metalocenos basados en zirconio más efectivos, de los cuales el más simple es el dicloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (sección 14.14).



Dicloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (Cp_2ZrCl_2)

Se han preparado y evaluado cientos de análogos del Cp_2ZrCl_2 como catalizadores para la polimerización de etileno y propeno. Las modificaciones estructurales incluyen el reemplazo de uno o ambos ligandos ciclopentadienilo por grupos ciclopentadienilo sustituidos, vinculando los dos anillos con cadenas de carbono, y así en forma sucesiva. Algunas modificaciones forman polipropileno sindiotáctico, otras forman isotáctico.

El catalizador metaloceno se usa en combinación con un promotor, por lo general, metilalumoxano (MAO).

$$\left[-O-\underset{CH_3}{\underset{|}{Al}}-O-\underset{CH_3}{\underset{|}{Al}}- \right]_n$$

Metilalumoxano (MAO)

El mecanismo 14.6 muestra la polimerización del etileno en presencia de Cp_2ZrCl_2. El paso 1 describe el propósito del promotor MAO, que consiste en transferir un grupo metilo al metaloceno para convertirlo en su forma catalíticamente activa. Este grupo metilo se incorporará a la cadena creciente del polímero; de hecho, es el extremo a partir del cual crece el resto de la cadena.

La forma activa del catalizador, que tiene un ligando menos y carga positiva, actúa como un electrófilo hacia el etileno en el paso 2.

Con los electrones que fluyen del etileno al zirconio, el enlace Zr—CH_3 se debilita, los carbonos del etileno se polarizan positivamente, y el grupo metilo migra del zirconio a uno de los carbonos del etileno. La ruptura del enlace Zr—CH_3 es acompañado por la formación de un enlace σ entre el zirconio y uno de los carbonos del etileno en el paso 3. El producto de este paso es una forma activa del catalizador de cadena extendida, listo para aceptar otro ligando etileno y repetir los pasos que extienden la cadena.

Antes que Ziegler descubriera la polimerización por coordinación y fuera aplicada al propeno por Natta, no existía la industria del polipropileno. Ahora, se preparan más de 10^{10} libras de él cada año en Estados Unidos. Ziegler y Natta compartieron el premio Nobel de Química en 1963. Ziegler, por descubrir sistemas catalíticos novedosos para la polimerización de alquenos, y Natta, por la polimerización estereorregular. Se verá más de la polimerización de Ziegler-Natta en el capítulo 29 cuando se examinen con más detalle las propiedades de los polímeros sintéticos.

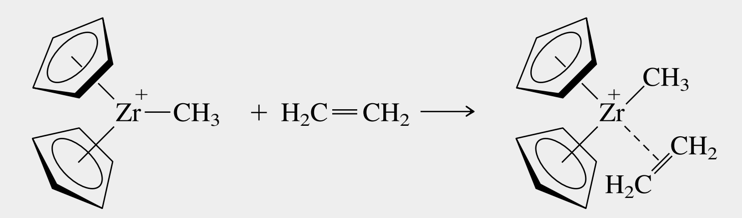
MECANISMO 14.6 Polimerización de etileno en presencia de un catalizador de Ziegler-Natta

Paso 1: El Cp_2ZrCl_2 se convierte en el catalizador activo por reacción con el promotor metilalumoxano (MAO). Un grupo metilo del MAO desplaza a uno de los ligandos cloro de Cp_2ZrCl_2. El segundo cloro se pierde como cloruro por ionización, formando un metaloceno con carga positiva.

Zr, Cl, Cl —MAO→ Zr, Cl, CH_3 —$-Cl^-$→ $\overset{+}{Zr}$—CH_3

Cp_2ZrCl_2 Forma activa del catalizador

Paso 2: El etileno reacciona con la forma activa del catalizador. Los dos electrones π del etileno se usan para unirlo al zirconio como un ligando.



Forma activa del catalizador Etileno Complejo etileno-catalizador

Paso 3: El grupo metilo migra del zirconio a uno de los carbonos del ligando etileno. Al mismo tiempo, los electrones π del ligando etileno se usan para formar un enlace σ entre el otro carbono y el zirconio.

$\overset{+}{Zr}$ (CH_3, $H_2C{=}CH_2$) ⟶ $\overset{+}{Zr}$—CH_2—CH_2—CH_3

Complejo etileno-catalizador Forma del catalizador de cadena extendida

Paso 4: Ahora el catalizador tiene un grupo propilo en el zirconio en lugar de un grupo metilo. Repetir los pasos 2 y 3 convierte al grupo propilo en un grupo pentilo, luego en un grupo heptilo, y así en forma sucesiva. Después de miles de repeticiones, resulta el polietileno.

$\overset{+}{Zr}$—$CH_2CH_2CH_3$ —$H_2C{=}CH_2$ (según el paso 2)→ $\overset{+}{Zr}$ ($CH_2CH_2CH_3$, $H_2C{=}CH_2$) —(según el paso 3)→ $\overset{+}{Zr}$—$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

14.18 RESUMEN

Sección 14.1 Los compuestos organometálicos contienen un enlace carbono-metal. Son nombrados como derivados alquilo (o arilo) de los metales.

$CH_3CH_2CH_2CH_2Li$ — Butil-litio

C_6H_5MgBr — Bromuro de fenilmagnesio

Sección 14.2 El carbono es más electronegativo que los metales y los enlaces carbono-metal son polarizados de modo que el carbono lleva una carga negativa de parcial a completa y el metal lleva una carga positiva de parcial a completa.

$H_3C^{\delta-}—Li^{\delta+}$

El metil-litio tiene un enlace carbono-litio covalente polar.

$HC{\equiv}\bar{C}{:}\ Na^+$

El acetiluro de sodio tiene un enlace iónico entre el carbono y el sodio.

Sección 14.3 Vea la tabla 14.4

TABLA 14.4 Preparación de reactivos organometálicos usados en síntesis

Tipo de reactivo organometálico (sección) y comentarios	Ecuación general para la preparación y ejemplo específico
Reactivos de organolitio (sección 14.3) El litio metálico reacciona con halogenuros orgánicos para producir compuestos de organolitio. El halogenuro orgánico puede ser alquilo, alquenilo o arilo. Los yoduros reaccionan con más facilidad y los fluoruros con menos; los bromuros se usan con más frecuencia. Los disolventes adecuados incluyen hexano, éter dietílico y tetrahidrofurano.	$RX + 2Li \longrightarrow RLi + LiX$ (Halogenuro de alquilo; Litio; Alquil-litio; Halogenuro de litio) $CH_3CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{Li} CH_3CH_2CH_2Li$ (Bromuro de propilo; Propil-litio (78%))
Reactivos de Grignard (sección 14.4) Los reactivos de Grignard se preparan de manera similar a la de los compuestos de organolitio. El éter dietílico y el tetrahidrofurano son disolventes apropiados.	$RX + Mg \longrightarrow RMgX$ (Halogenuro de alquilo; Magnesio; Halogenuro de alquilmagnesio (reactivo de Grignard)) $C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{Mg} C_6H_5CH_2MgCl$ (Cloruro de bencilo; Cloruro de bencilmagnesio (93%))
Dialquilcupratos de litio (sección 14.11) Estos reactivos contienen un átomo de cobre con carga negativa y se forman por la reacción de una sal de cobre(I) con dos equivalentes de un reactivo de organolitio.	$2RLi + CuX \longrightarrow R_2CuLi + LiX$ (Alquil-litio; Halogenuro de cobre(I); Dialquilcuprato de litio; Halogenuro de litio) $2CH_3Li + CuI \xrightarrow{\text{éter dietílico}} (CH_3)_2CuLi + LiI$ (Metil-litio; Yoduro de cobre(I); Dimetilcuprato de litio; Yoduro de litio)
Yoduro de yodometilzinc (sección 14.12) Éste es el reactivo de Simmons-Smith. Se prepara por la reacción de zinc (por lo general, en presencia de cobre) con diyodometano.	$CH_2I_2 + Zn \xrightarrow[Cu]{\text{éter dietílico}} ICH_2ZnI$ (Diyodometano; Zinc; Yoduro de yodometilzinc)

Sección 14.4 Vea la tabla 14.4

Sección 14.5 Los compuestos de organolitio y los reactivos de Grignard son bases fuertes y reaccionan al instante con compuestos que tienen grupos —OH.

$$R{-}M + H{-}O{-}R' \longrightarrow R{-}H + M^+ \; {}^-O{-}R'$$

Estos compuestos organometálicos, por consiguiente, no pueden formarse o usarse en disolventes como agua y etanol. Los disolventes más empleados por lo común son éter dietílico y tetrahidrofurano.

Sección 14.6 Véanse las tablas 14.2 y 14.5

TABLA 14.5 Reacciones que forman enlaces carbono-carbono a partir de reactivos organometálicos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Síntesis de alcoholes por medio de la reacción de los reactivos de Grignard con compuestos carbonilo (sección 14.6) Ésta es una de las reacciones más útiles en la química orgánica sintética. Los reactivos de Grignard reaccionan con formaldehído para producir alcoholes primarios, con aldehídos para producir alcoholes secundarios y con cetonas para formar alcoholes terciarios.	$RMgX + R'C(=O)R'' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} RC(OH)R'R''$ Reactivo de Grignard; Aldehído o cetona; Alcohol $CH_3MgI + CH_3CH_2CH_2CH(=O) \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH_3$ Yoduro de metilmagnesio; Butanal; 2-Pentanol (82%)
Reacción de los reactivos de Grignard con ésteres (sección 14.10) Los alcoholes terciarios en que dos de los sustituyentes en el carbono del hidroxilo son iguales, pueden prepararse por la reacción de un éster con dos equivalentes de un reactivo de Grignard.	$2RMgX + R'C(=O)OR'' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} RC(OH)R'R$ Reactivo de Grignard; Éster; Alcohol terciario $2C_6H_5MgBr + C_6H_5C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} (C_6H_5)_3COH$ Bromuro de fenilmagnesio; Benzoato de etilo; Trifenilmetanol (89 a 93%)
Síntesis de alcoholes usando reactivos de organolitio (sección 14.7) Los reactivos de organolitio reaccionan con aldehídos y cetonas de manera similar a la de los reactivos de Grignard para producir alcoholes.	$RLi + R'C(=O)R'' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} RC(OH)R'R''$ Alquil-litio; Aldehído o cetona; Alcohol $C_3H_5{-}Li + CH_3C(=O)C(CH_3)_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_3H_5{-}C(OH)(CH_3)C(CH_3)_3$ Ciclopropil-litio; 3,3-Dimetil-2-butanona; 2-Ciclopropil-3,3-dimetil-2-butanol (71%)

(*continúa*)

TABLA 14.5 Reacciones que forman enlaces carbono-carbono a partir de reactivos organometálicos *(continuación)*

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Síntesis de alcoholes acetilénicos (sección 14.8) El acetiluro de sodio y los reactivos de Grignard acetilénicos reaccionan con aldehídos y cetonas para formar alcoholes del tipo C≡C—C(—)—OH.	$NaC\equiv CH + RC(=O)R' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NH_3,\ -33°C} HC\equiv CC(OH)(R)R'$ Acetiluro de sodio; Aldehído o cetona; Alcohol $NaC\equiv CH + CH_3C(=O)CH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NH_3,\ -33°C} HC\equiv CC(OH)(CH_3)CH_2CH_3$ Acetiluro de sodio; 2-Butanona; 3-Metil-1-pentin-3-ol (72%)
Preparación de alcanos usando dialquilcupratos de litio (sección 14.11) Dos grupos alquilo pueden acoplarse para formar un alcano por la reacción de un halogenuro de alquilo con un dialquilcuprato de litio. Ambos grupos alquilo deben ser primarios (o metilo). Pueden usarse halogenuros de arilo y vinilo en lugar de halogenuros de alquilo.	$R_2CuLi + R'CH_2X \longrightarrow RCH_2R'$ Dialquilcuprato de litio; Halogenuro de alquilo primario; Alcano $(CH_3)_2CuLi + C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow{\text{éter dietílico}} C_6H_5CH_2CH_3$ Dimetilcuprato de litio; Cloruro de bencilo; Etilbenceno (80%)
La reacción de Simmons-Smith (sección 14.12) La transferencia de metileno del yoduro de yodometilzinc convierte los alquenos en ciclopropanos. La reacción es una adición syn estereoespecífica de un grupo CH_2 al enlace doble.	$R_2C{=}CR_2 + ICH_2ZnI \xrightarrow{\text{éter dietílico}}$ (ciclopropano con cuatro R) $+ ZnI_2$ Alqueno; Yoduro de yodometilzinc; Derivado de ciclopropano; Yoduro de zinc Ciclopenteno $\xrightarrow[\text{éter dietílico}]{CH_2I_2,\ Zn(Cu)}$ Biciclo[3.1.0]hexano (53%)

Sección 14.7 Véase la tabla 14.5

Sección 14.8 Véase la tabla 14.5

Sección 14.9 Cuando se planea la síntesis de un compuesto usando un reactivo organometálico, o de hecho cualquier síntesis, el mejor enfoque es razonar en forma inversa a partir del producto. Este método se llama **análisis retrosintético**. El análisis retrosintético de 1-metilciclohexanol sugiere que puede prepararse por la reacción de bromuro de metilmagnesio y ciclohexanona.

1-Metilciclohexanol ⇒ Ciclohexanona + CH_3MgBr (Bromuro de metilmagnesio)

Sección 14.10 Véase la tabla 14.5

Sección 14.11 Véanse las tablas 14.4 y 14.5

Sección 14.12 Véanse las tablas 14.4 y 14.5

Sección 14.13 Los carbenos son especies que contienen un *carbono divalente*, es decir, un carbono con sólo dos enlaces. Una de las reacciones características de los carbenos es con alquenos para formar derivados del ciclopropano.

$$H_2C{=}C(CH_3)_2 + CHCl_3 \xrightarrow[(CH_3)_3COH]{KOC(CH_3)_3} \text{1,1-Dicloro-2,2-dimetilciclopropano}$$

2-Metilpropeno — 1,1-Dicloro-2,2-dimetilciclopropano (65%)

Ciertos compuestos organometálicos se asemejan a los carbenos en sus reacciones y se conocen como **carbenoides**. El yoduro de yodometilzinc (sección 14.12) es un ejemplo.

Sección 14.14 Los complejos de metales de transición que contienen uno o más ligandos orgánicos ofrecen una rica variedad de tipos estructurales y reactividad. Los ligandos orgánicos pueden enlazarse a un metal por un enlace σ o a través de su sistema π. Los **metalocenos** son complejos de metales de transición en los que uno o más de los ligandos es un anillo ciclopentadienilo. El ferroceno fue el primer metaloceno sintetizado; su mapa del potencial electrostático abre este capítulo.

Sección 14.15 Los compuestos organometálicos basados en metales de transición, en especial rodio y rutenio, pueden catalizar la hidrogenación de alquenos bajo condiciones homogéneas.

$$C_6H_5CH{=}CHCOOH \xrightarrow[[(C_6H_5)_3P]_3RhCl]{H_2} C_6H_5CH_2CH_2COOH$$

Ácido cinámico — Ácido 3-fenilpropanoico (90%)

Cuando se usa un solo enantiómero de un catalizador quiral, las hidrogenaciones pueden llevarse a cabo con una enantioselectividad elevada.

Sección 14.16 Los carbonos con enlaces dobles de dos alquenos intercambian sustituyentes por tratamiento con complejos de carbenos con metales de transición, en especial aquellos derivados del rutenio y el tungsteno.

$$2R_2C{=}CR'_2 \xrightarrow{\text{catalizador metalocarbeno}} R_2C{=}CR_2 + R'_2C{=}CR'_2$$

Entre otras aplicaciones, la metátesis de olefinas es útil en la síntesis de alquenos cíclicos, en la preparación industrial de propeno y en la polimerización.

Sección 14.17 La polimerización del etileno y propeno por coordinación tiene un impacto económico más grande que el de cualquier proceso químico orgánico. La polimerización de Ziegler-Natta se lleva a cabo usando catalizadores derivados de metales de transición como titanio y zirconio. Los compuestos organometálicos con enlaces π y σ son intermediarios en la polimerización por coordinación.

PROBLEMAS

14.17 Escriba fórmulas estructurales para cada uno de los siguientes compuestos. Especifique cuáles compuestos son organometálicos.

a) Ciclopentil-litio
b) Cloruro de etoximagnesio
c) Yoduro de 2-feniletilmagnesio
d) Divinilcuprato de litio
e) Carbonato de sodio
f) Bencilpotasio

14.18 *Dibal* es un nombre informal asignado al compuesto organometálico $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$ que se usa como agente reductor en ciertas reacciones. ¿Puede imaginarse el nombre sistemático del que se deriva "dibal"?

14.19 Sugiera métodos apropiados para preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir del material inicial de su elección.

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2MgI$
b) $CH_3CH_2C{\equiv}CMgI$
c) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Li$
d) $(CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2)_2CuLi$

14.20 ¿Cuál compuesto en cada uno de los siguientes pares esperaría que tuviera el enlace carbono-metal más polar?

a) CH_3CH_2Li o $(CH_3CH_2)_3Al$
b) $(CH_3)_2Zn$ o $(CH_3)_2Mg$
c) CH_3CH_2MgBr o $HC{\equiv}CMgBr$

14.21 Escriba la estructura del producto orgánico principal de cada una de las siguientes reacciones:

a) 1-Bromopropano con litio en éter dietílico
b) 1-Bromopropano con magnesio en éter dietílico
c) 2-Yodopropano con litio en éter dietílico
d) 2-Yodopropano con magnesio en éter dietílico
e) Producto de la parte *a*) con yoduro de cobre(I)
f) Producto de la parte *e*) con 1-bromobutano
g) Producto de la parte *e*) con yodobenceno
h) Producto de la parte *b*) con D_2O y DCl
i) Producto de la parte *c*) con D_2O y DCl
j) Producto de la parte *a*) con formaldehído en éter dietílico, seguido por ácido diluido
k) Producto de la parte *b*) con benzaldehído en éter dietílico, seguido por ácido diluido
l) Producto de la parte *c*) con cicloheptanona en éter dietílico, seguido por ácido diluido
m) Producto de la parte *d*) con $CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2CH_3$ en éter dietílico, seguido por ácido diluido

n) Producto de la parte *b*) (2 moles) con $C_6H_5\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OCH_3$ en éter dietílico, seguido por ácido diluido
o) 1-Octeno con diyodometano y el par zinc-cobre en éter dietílico
p) (*E*)-2-Deceno con diyodometano y el par zinc-cobre en éter dietílico
q) (*Z*)-3-Deceno con diyodometano y el par zinc-cobre en éter dietílico
r) 1-Penteno con tribromometano y *ter*-butóxido de potasio en alcohol *ter*-butílico

14.22 Usando 1-bromobutano y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario, sugiera síntesis eficientes de cada uno de los siguientes alcoholes:

a) 1-Pentanol
b) 2-Hexanol
c) 1-Fenil-1-pentanol
d) 3-Metil-3-heptanol
e) 1-Butilciclobutanol

14.23 Usando bromobenceno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario, sugiera síntesis eficientes de cada uno de los siguientes compuestos:

a) Alcohol bencílico
b) 1-Fenil-1-hexanol
c) Bromodifenilmetano
d) 4-Fenil-3-heptanol
e) 1-Fenilciclooctanol
f) *trans*-2-Fenilciclooctanol

14.24 Analice las siguientes estructuras para determinar todas las combinaciones prácticas de un reactivo de Grignard y un compuesto carbonilo que darán origen a cada una:

a) $CH_3CH_2\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{C}HCH_2CH(CH_3)_2$

b) (ciclopropil)–$\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{CH}$–$C_6H_4$–$OCH_3$

c) $(CH_3)_3CCH_2OH$

d) 6-Metil-5-hepten-2-ol

e) OH

14.25 Diversos fármacos se preparan por reacciones en las que la formación de enlaces carbono-carbono es el último paso. Indique cuál cree que sería un último paso razonable en la síntesis de cada uno de los siguientes:

a) $CH_3CH_2C(OH)(CH_3)C{\equiv}CH$ *Meparfinol,* un hipnótico suave o agente inductor del sueño

b) $(C_6H_5)_2C(OH)CH(CH_3){-}N$ *Difepanol,* un antitusivo (supresor de la tos)

c) CH_3 OH C≡CH CH_3O *Mestranol,* un componente estrógeno de los fármacos anticonceptivos orales

14.26 Prediga el producto orgánico principal de cada una de las siguientes reacciones:

a) $C_6H_5COC_6H_5$ + $NaC{\equiv}CH$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. amoniaco líquido}}$

b) O + CH_3CH_2Li $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}}$

c) Br $\xrightarrow{\text{1. Mg, THF}}$ 2. HCH (O) 3. H_3O^+

d) $C_6H_5CH_2CH{=}CH_2$ $\xrightarrow[\text{Zn(Cu), éter dietílico}]{CH_2I_2}$

e) H, CH_3, C=C, CH_2, H $\xrightarrow[\text{Zn(Cu), éter dietílico}]{CH_2I_2}$

f) CH_3O I + $LiCu(CH_3)_2$ $\longrightarrow$

g) (3-furil)CH_2OSO_2–C_6H_4–CH_3 + $LiCu(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ ⟶

14.27 La adición de bromuro de fenilmagnesio a 4-*ter*-butilciclohexanona forma dos alcoholes terciarios isoméricos como productos. Ambos alcoholes producen el mismo alqueno cuando son sometidos a deshidrogenación catalizada por ácido. Sugiera estructuras razonables para estos dos alcoholes.

O=C_6H_{10}–$C(CH_3)_3$

4-ter-Butilciclohexanona

14.28 *a*) A diferencia de otros ésteres que reaccionan con los reactivos de Grignard para formar alcoholes terciarios, el formiato de etilo ($HCOCH_2CH_3$, con C=O) produce una clase diferente de alcoholes por el tratamiento con los reactivos de Grignard. ¿Cuál clase de alcohol se forma en este caso y por qué?

b) El carbonato de dietilo ($CH_3CH_2OCOCH_2CH_3$, con C=O) reacciona con los reactivos de Grignard en exceso para producir alcoholes de un tipo particular. ¿Cuál es la característica estructural que distingue a los alcoholes preparados de esta manera?

14.29 La reacción de difenilcuprato de litio con 2-bromobutano ópticamente activo produce 2-fenilbutano, con alta inversión neta de la configuración. Cuando el 2-bromobutano usado tiene la configuración absoluta mostrada, ¿el 2-fenilbutano formado tendrá la configuración *R* o *S*?

CH_3CH_2, CH_3, C—H, Br

14.30 Sugiera estructuras razonables para los compuestos A, B y C en las siguientes reacciones:

$(CH_3)_3C$–ciclohexil–OTs $\xrightarrow{LiCu(CH_3)_2}$ compuesto A ($C_{11}H_{22}$) + compuesto B ($C_{10}H_{18}$)

$(CH_3)_3C$–ciclohexil–OTs (axial) $\xrightarrow{LiCu(CH_3)_2}$ compuesto B + compuesto C ($C_{11}H_{22}$)

El compuesto C es más estable que el compuesto A. OTs representa toluenosulfonato.

14.31 Los isonitrilos son compuestos estables, con frecuencia son de origen natural y contienen un carbono divalente. Un ejemplo es el axisonitrilo-3, el cual puede ser aislado de una especie de esponja y posee actividad contra la malaria. Escriba una forma de resonancia para el axisonitrilo-3 que satisfaga la regla del octeto. No olvide incluir cargas formales.

H_3C, CH_3, :C=N̈, H_3C, CH_3

Axisonitrilo-3

14.32 La siguiente conversión se ha reportado en la literatura química. Fue llevada a cabo en dos pasos, el primero implicó la formación de un éster *p*-toluenosulfonato. Indique los reactivos para este paso y muestre cómo podría convertir el *p*-toluenosulfonato en el producto deseado.

O OH —dos pasos→ O

14.33 El (*S*)-(+)-ibuprofeno puede prepararse por hidrogenación enantioselectiva. Dé la estructura del isómero $C_{13}H_{16}O_2$ que seleccionaría como candidato para esta reacción.

$(CH_3)_2CHCH_2$—C_6H_4—$CH(CH_3)CO_2H$

Ibuprofeno

14.34 Un compuesto que tiene la fórmula molecular $C_{22}H_{32}O_2$ fue aislado con un rendimiento de 66% según la siguiente reacción. Sugiera una estructura razonable para este compuesto. ¿Qué otro compuesto orgánico se forma en esta reacción?

C_5H_9—$CH{=}CH_2$ + C_6H_5—$\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2(CH_2)_7CH{=}CH_2$ $\xrightarrow{Cl_2(PCy_3)_2Ru{=}CHC_6H_5}$

14.35 *a*) El *exaltólido*, una sustancia del almizcle, se ha preparado por la secuencia de reacción mostrada. ¿Cuál es el compuesto A?

$H_2C{=}CHCH_2(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2(CH_2)_3CH{=}CH_2$ $\xrightarrow[\text{cierre de anillo}]{\text{metátesis con}}$ Compuesto A ($C_{15}H_{26}O_2$) $\xrightarrow{H_2,\ Pd}$

Exaltólido

b) Una secuencia análoga usando $H_2C{=}CHCH_2(CH_2)_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2(CH_2)_8CH{=}CH_2$ como reactivo también forma exaltólido. ¿Cuál es el producto de la metátesis con cierre de anillo de este reactivo?

14.36 A veces, las propiedades fuertemente básicas de los reactivos de Grignard pueden aprovecharse para beneficio sintético. Un químico necesita muestras de butano marcadas de manera específica con deuterio, el isótopo de masa 2 del hidrógeno, como se muestra:

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2D$ *b*) $CH_3CHDCH_2CH_3$

Sugiera métodos para la preparación de cada una de éstas usando D_2O como la fuente de deuterio, butanoles de su elección y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

14.37 El difenilmetano es significativamente más ácido que el benceno, y el trifenilmetano es más ácido que cualquiera de los dos. Identifique el protón más ácido en cada compuesto y sugiera una razón para la tendencia en la acidez.

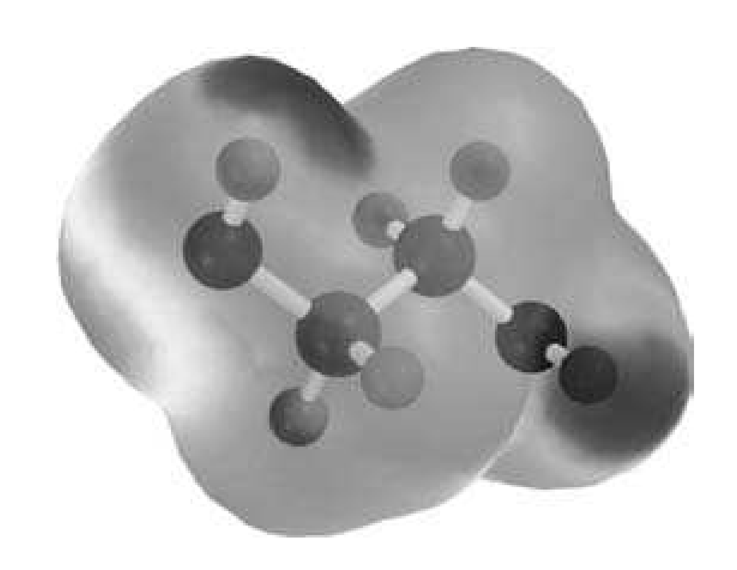
C_6H_6	$(C_6H_5)_2CH_2$	$(C_6H_5)_3CH$
Benceno	Difenilmetano	Trifenilmetano
p$K_a \approx 43$	p$K_a \approx 34$	p$K_a \approx 32$

14.38 La regla de 18 electrones es una guía general, pero no universal, para evaluar si un determinado complejo con metales de transición es estable o no. Ambos de los siguientes son compuestos estables, pero sólo uno obedece la regla de 18 electrones. ¿Cuál?

Ti Cl Cl

H H Fe H H OC CO CO

14.39 Uno de los usos principales de las "α-olefinas lineales" preparadas por la oligomerización del etileno se encuentra en la preparación de *polietileno lineal de baja densidad*. El polietileno lineal de baja densidad es un copolímero producido cuando el etileno es polimerizado en presencia de una "α-olefina lineal" como el 1-deceno [$H_2C{=}CH(CH_2)_7CH_3$]. El 1-deceno reemplaza al etileno en puntos aleatorios en la cadena del polímero creciente. ¿Puede deducir cómo la estructura del polietileno lineal de baja densidad difiere de una cadena lineal de unidades CH_2?



Alcoholes, dioles y tioles

Esbozo del capítulo

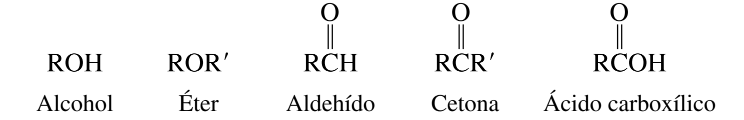
15.1 FUENTES DE ALCOHOLES 634
15.2 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES POR REDUCCIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS 635
15.3 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES POR REDUCCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y ÉSTERES 641
15.4 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES A PARTIR DE EPÓXIDOS 642
15.5 PREPARACIÓN DE DIOLES 643
15.6 REACCIONES DE ALCOHOLES: UNA REVISIÓN Y UNA VISTA PRELIMINAR 645
15.7 CONVERSIÓN DE ALCOHOLES EN ÉTERES 645
15.8 ESTERIFICACIÓN 648
15.9 ÉSTERES DE ÁCIDOS INORGÁNICOS 650
15.10 OXIDACIÓN DE ALCOHOLES 651
■ *Factores económicos y ambientales en la síntesis orgánica* 654
15.11 OXIDACIÓN BIOLÓGICA DE ALCOHOLES 655
15.12 RUPTURA OXIDATIVA DE DIOLES VECINALES 657
15.13 TIOLES 658
15.14 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ALCOHOLES Y TIOLES 660
15.15 RESUMEN 662
PROBLEMAS 666

CAPÍTULO 15

Mecanismos

15.1 Reducción de un aldehído o cetona con borohidruro de sodio 640
15.2 Formación de éter dietílico a partir de alcohol etílico, catalizada por ácidos 647
15.3 Oxidación del 2-propanol con ácido crómico 653
15.4 Oxidación de etanol por NAD$^+$ 656

Este y otros de los capítulos siguientes tratan de la química de varios grupos funcionales que contienen oxígeno. La interacción de estas clases de compuestos importantes: alcoholes, éteres, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y derivados de los ácidos carboxílicos, es fundamental para la química orgánica y la bioquímica.



Este capítulo comienza con una exposición detallada de una clase de compuestos ya conocidos, los *alcoholes*. Los alcoholes se examinaron en el capítulo 4 y han aparecido en forma regular desde entonces. Con este capítulo se amplía el conocimiento de los alcoholes, en particular, de su relación con los compuestos que contienen grupos carbonilo. En el estudio de los alcoholes también se incluyen algunos compuestos relcionados. Los **dioles** son alcoholes en que están presentes dos grupos hidroxilo (—OH); los **tioles** son compuestos que contienen un grupo —SH. Los **fenoles**, compuestos del tipo ArOH, tienen muchas propiedades en común con los alcoholes, pero son lo bastante diferentes de ellos que justifican una exposición aparte en el capítulo 24.

Este capítulo es de transición. Se vincula mucho con el material de capítulos anteriores y dispone el escenario para el estudio de otros grupos funcionales que contienen oxígeno, en los capítulos que siguen.

15.1 FUENTES DE ALCOHOLES

En una época, la fuente principal de *metanol* era como subproducto en la producción de carbón vegetal a partir de la madera; de ahí el nombre de *alcohol de madera*. Ahora, la mayor parte de los más de 10 mil millones de libras de metanol usadas anualmente en Estados Unidos es sintética, preparada por reducción de monóxido de carbono con hidrógeno. El monóxido de carbono se obtiene por lo general del metano.

$$\underset{\text{Monóxido de carbono}}{CO} + \underset{\text{Hidrógeno}}{2H_2} \xrightarrow[400°\ C]{ZnO/Cr_2O_3} \underset{\text{Metanol}}{CH_3OH}$$

El metanol se usa principalmente en la preparación de formaldehído y éter *ter*-butil metílico (conocido comercialmente como MTBE). El formaldehído es una materia prima para varias resinas y plásticos, incluyendo el primer plástico sintético por completo, baquelita. El MTBE es un aditivo para gasolina efectivo, pero las fugas de los tanques de depósito subterráneos que contaminan los mantos acuíferos lo hacen inapropiado para su uso continuo. Cantidades menores de metanol se usan como disolvente y combustible líquido de encendido limpio. Esta última propiedad lo hace un combustible adecuado para automóviles; el metanol ya se usa como combustible de automóviles de carreras clase Indianápolis.

El metanol es un líquido incoloro, que hierve a 65°C y se mezcla con agua en todas proporciones. Es tóxico; beber apenas 30 ml ha sido fatal. Cantidades menores pueden producir ceguera.

Cuando la materia vegetal se fermenta, sus carbohidratos se convierten en *etanol* y dióxido de carbono por las enzimas presentes en la levadura. La fermentación de la cebada produce cerveza; la de las uvas, vino. El contenido máximo de etanol es del orden de 15%, debido a que concentraciones mayores inactivan las enzimas, deteniendo la fermentación. Como el etanol hierve a 78°C y el agua a 100°C, la destilación del caldo de fermentación produce "licores de destilación" con mayor contenido de etanol. El whisky es el destilado añejado de granos fermentados y contiene poco menos que 50% de etanol. El brandy y coñac se hacen añejando los licores destilados de uvas fermentadas y otras frutas. Los sabores, olores y colores característicos de las diversas bebidas alcohólicas dependen tanto de su origen como de la forma en que son añejadas.

Algunas de las sustancias usadas para desnaturalizar etanol incluyen metanol, benceno, aceite de ricino y gasolina.

El etanol sintético se deriva del petróleo por hidratación de etileno. En Estados Unidos se producen al año, aproximadamente, 700 millones de libras de etanol sintético. Es relativamente barato y útil para aplicaciones industriales. Para evitar su uso como bebida alcohólica, y los impuestos elevados que la mayoría de los gobiernos imponen sobre el etanol usado en bebidas, se *desnaturaliza* agregándole cualquier cantidad de materiales nocivos.

Nuestro cuerpo está razonablemente bien preparado para metabolizar etanol, lo que lo hace menos peligroso que el metanol. El abuso del alcohol y el alcoholismo, sin embargo, han sido y son problemas persistentes.

El *alcohol isopropílico* se prepara a partir de petróleo por hidratación de propeno. Con un punto de ebullición de 82°C, el alcohol isopropílico se evapora rápido de la piel, produciendo un efecto de enfriamiento. Con aceites y fragancias disueltos, con frecuencia es el principal componente del alcohol para frotar. El alcohol isopropílico tiene propiedades antibacterianas débiles y se usa para esterilizar los instrumentos médicos y para limpiar la piel antes de cirugías menores.

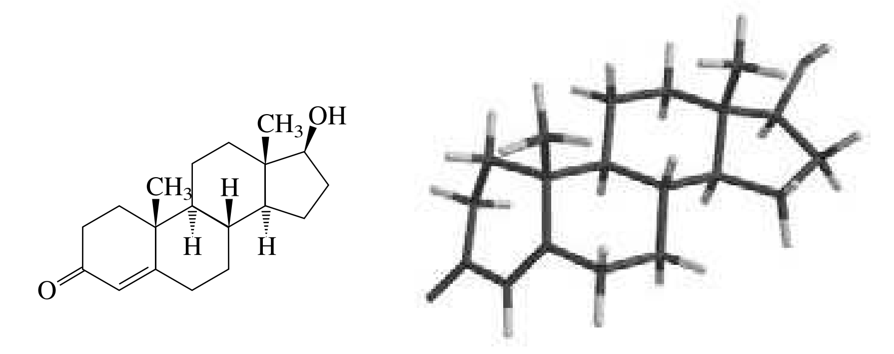
La mayoría de los alcoholes de seis carbonos o menos, al igual que muchos alcoholes superiores, están disponibles en forma comercial a bajo costo. Algunos son de origen natural; otros son los productos de síntesis eficientes. En la figura 15.1 se presentan las estructuras de algunos alcoholes naturales. En la tabla 15.1 se resumen las reacciones de obtención de alcoholes, estudiadas en capítulos anteriores, y que son como un hilo que corre a lo largo de la tela de la química orgánica: *una reacción que es característica de un grupo funcional con frecuencia sirve como un método sintético para preparar otro*.

Como se indica en la tabla 15.1, las reacciones que conducen a alcoholes no son pocas. No obstante, se agregarán varias más a la lista en el presente capítulo, testimonio de la impor-

FIGURA 15.1 Algunos alcoholes de origen natural.

Geraniol (componente del aceite fragante de muchas flores)

Mentol (del aceite de menta; se usa como saborizante de tabaco y alimentos)



Testosterona (hormona sexual masculina)

mio-Inositol (un ciclohexanohexol de origen natural; un factor del crecimiento)

tancia de los alcoholes en la química orgánica sintética. Algunos de estos métodos implican reducción de grupos carbonilo:

$$\mathrm{C{=}O} \xrightarrow{\text{agente reductor}} \mathrm{H{-}C{-}OH}$$

Se inicia con la reducción de aldehídos y cetonas.

Se recordará de la sección 2.19 que la reducción corresponde a una disminución en el número de enlaces entre el carbono y el oxígeno, o a un aumento en el número de enlaces entre el carbono y el hidrógeno (o ambos).

15.2 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES POR REDUCCIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

La forma más obvia de reducir un aldehído o una cetona a un alcohol es por hidrogenación del enlace doble carbono-oxígeno. Como la hidrogenación de alquenos, la reacción es exotérmica,

TABLA 15.1 Resumen de reacciones que producen alcoholes, estudiadas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Hidratación catalizada de alquenos por ácidos (sección 6.10) Se adiciona agua al enlace doble de acuerdo con la regla de Markovnikov.	$R_2C{=}CR_2 + H_2O \xrightarrow{H^+} R_2CHCR_2(OH)$ Alqueno, Agua, Alcohol $(CH_3)_2C{=}CHCH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O} CH_3C(CH_3)(OH)CH_2CH_3$ 2-Metil-2-buteno → 2-Metil-2-butanol (90%)
Hidroboración-oxidación de alquenos (sección 6.12) El H y el OH se adicionan al enlace doble con una regioselectividad opuesta a la de la regla de Markovnikov. Éste es un método sintético muy bueno; la adición es syn y no se observan rearreglos.	$R_2C{=}CR_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6} R_2CHCR_2(OH)$ Alqueno → Alcohol $CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6,\ \text{diglima}} CH_3(CH_2)_7CH_2CH_2OH$ 1-Deceno → 1-Decanol (93%)
Hidrólisis de halogenuros de alquilo (sección 8.1) Una reacción útil sólo con sustratos que no experimentan eliminación E2 con facilidad. Rara vez se usa para la síntesis de alcoholes, ya que los halogenuros de alquilo por lo normal se preparan a partir de alcoholes.	$RX + HO^- \longrightarrow ROH + X^-$ Halogenuro de alquilo, Ion hidróxido, Alcohol, Ion halogenuro H_3C–(2,4,6-trimetilfenil)–$CH_2Cl \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ Ca(OH)_2}$ H_3C–(2,4,6-trimetilfenil)–CH_2OH Cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo → Alcohol 2,4,6-trimetilbencílico (78%)
Reacción de reactivos de Grignard con aldehídos y cetonas (sección 14.6) Un método que permite la preparación de alcoholes con formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Pueden prepararse alcoholes primarios, secundarios y terciarios.	$RMgX + R'C(=O)R'' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} RC(R')(R'')OH$ Reactivo de Grignard, Aldehído o cetona, Alcohol Bromuro de ciclopentilmagnesio (H, MgBr) + $HC(=O)H$ (Formaldehído) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}}$ Ciclopentilmetanol (H, CH_2OH) (62 a 64%)

(*continúa*)

TABLA 15.1 Resumen de reacciones que producen alcoholes, estudiadas en capítulos anteriores *(continuación)*

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción de reactivos de organolitio con aldehídos y cetonas (sección 14.7) Los reactivos de organolitio reaccionan con aldehídos y cetonas en una manera similar a la de los reactivos de Grignard para formar alcoholes.	$RLi + R'C(=O)R'' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} RC(R')(R'')OH$ Reactivo de organolitio; Aldehído o cetona; Alcohol $CH_3CH_2CH_2CH_2Li + C_6H_5C(=O)CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3CH_2CH_2CH_2-C(C_6H_5)(CH_3)-OH$ Butil-litio; Acetofenona; 2-Fenil-2-hexanol (67%)
Reacción de reactivos de Grignard con ésteres (sección 14.10) Produce alcoholes terciarios en los que dos de los sustituyentes en el carbono que lleva el hidroxilo se derivan del reactivo de Grignard.	$2RMgX + R'C(=O)OR'' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} RC(R')(R)OH + R''OH$ $2CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2MgBr + CH_3C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3C(OH)(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ Bromuro de pentilmagnesio; Acetato de etilo; 6-Metil-6-undecanol (75%)

pero excesivamente lenta en ausencia de un catalizador. Los metales finamente divididos como platino, paladio, níquel y rutenio son catalizadores efectivos para la hidrogenación de aldehídos y cetonas. Los aldehídos producen alcoholes primarios:

$$RC(=O)H + H_2 \xrightarrow{\text{Pt, Pd, Ni, o Ru}} RCH_2OH$$

Aldehído — Hidrógeno — Alcohol primario

$$CH_3O-C_6H_4-C(=O)H \xrightarrow[\text{etanol}]{H_2,\ Pt} CH_3O-C_6H_4-CH_2OH$$

p-Metoxibenzaldehído — Alcohol *p*-metoxibencílico (92%)

Las cetonas producen alcoholes secundarios:

$$\mathrm{RCR'} \;(\text{C}=\text{O}) + \mathrm{H_2} \xrightarrow{\text{Pt, Pd, Ni, o Ru}} \mathrm{RCHR'}\;(\text{OH})$$

Cetona Hidrógeno Alcohol secundario

$$\text{Ciclopentanona} \xrightarrow[\text{metanol}]{\mathrm{H_2,\ Pt}} \text{Ciclopentanol}$$

Ciclopentanona Ciclopentanol (93 a 95%)

PROBLEMA 15.1

¿Cuáles de los alcoholes isoméricos $C_4H_{10}O$ pueden prepararse por hidrogenación de aldehídos? ¿Cuáles pueden prepararse por hidrogenación de cetonas? ¿Cuáles no pueden prepararse por hidrogenación de un compuesto carbonilo?

En la mayoría de las reducciones a escala de laboratorio de aldehídos y cetonas, la hidrogenación catalítica ha sido reemplazada por métodos basados en reactivos reductores de hidruros metálicos. Los dos reactivos más comunes son borohidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio.

$$\mathrm{Na^+}\left[\mathrm{BH_4}\right]^- \qquad \mathrm{Li^+}\left[\mathrm{AlH_4}\right]^-$$

Borohidruro de sodio ($NaBH_4$) Hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$)

El borohidruro de sodio es especialmente fácil de usar: sólo se agrega a una solución acuosa o alcohólica de un aldehído o una cetona:

$$\mathrm{RCH}\;(\text{C}=\text{O}) \xrightarrow[\text{agua, metanol o etanol}]{\mathrm{NaBH_4}} \mathrm{RCH_2OH}$$

Aldehído Alcohol primario

$$m\text{-}\mathrm{O_2NC_6H_4CH}\;(\text{C}=\text{O}) \xrightarrow[\text{metanol}]{\mathrm{NaBH_4}} m\text{-}\mathrm{O_2NC_6H_4CH_2OH}$$

m-Nitrobenzaldehído Alcohol *m*-nitrobencílico (82%)

$$\mathrm{RCR'}\;(\text{C}=\text{O}) \xrightarrow[\text{agua, metanol o etanol}]{\mathrm{NaBH_4}} \mathrm{RCHR'}\;(\text{OH})$$

Cetona Alcohol secundario

$$\mathrm{CH_3CCH_2C(CH_3)_3}\;(\text{C}=\text{O}) \xrightarrow[\text{etanol}]{\mathrm{NaBH_4}} \mathrm{CH_3CHCH_2C(CH_3)_3}\;(\text{OH})$$

4,4-Dimetil-2-pentanona 4,4-Dimetil-2-pentanol (85%)

Se usan los mismos disolventes para el $LiAlH_4$ que para los reactivos de Grignard.

El hidruro de litio y aluminio reacciona en forma violenta con agua y alcoholes, por lo que debe usarse en disolventes como éter dietílico o tetrahidrofurano anhidros. Des-

pués de la reducción, se requiere un paso de hidrólisis separado para liberar el producto alcohol:

$$\underset{\text{Aldehído}}{\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{RCH}}}} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2OH}$$

$$\underset{\text{Heptanal}}{CH_3(CH_2)_5\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{CH}}}} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} \underset{\text{1-Heptanol (86\%)}}{CH_3(CH_2)_5CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Cetona}}{\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{RCR}'}}} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol secundario}}{\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{RCHR}'}}}$$

$$\underset{\text{1,1-Difenil-2-propanona}}{(C_6H_5)_2CH\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}CH_3} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} \underset{\text{1,1-Difenil-2-propanol (84\%)}}{(C_6H_5)_2CH\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}HCH_3}$$

El borohidruro de sodio y el hidruro de litio aluminio reaccionan con compuestos carbonílicos en una forma muy parecida a como lo hacen los reactivos de Grignard, excepto que funcionan como *donadores hidruro* en lugar de como fuentes de carbaniones. El mecanismo 15.1 muestra el mecanismo general para la reducción de un aldehído o cetona ($R_2C{=}O$) con borohidruro de sodio. Dos puntos son importantes en especial acerca de este proceso.

1. En ningún punto está implicado H_2. El agente reductor es el ion borohidruro (BH_4^-).
2. En la reducción $R_2C{=}O \rightarrow R_2CHOH$, el hidrógeno enlazado al carbono proviene del BH_4^-; el hidrógeno del oxígeno viene de un grupo OH del disolvente (agua, metanol o etanol).

El mecanismo de la reducción de aldehídos y cetonas con hidruro de litio y aluminio es análogo al del borohidruro de sodio, excepto que las etapas de reducción e hidrólisis son operaciones independientes. La reducción se lleva a cabo en éter dietílico, seguida por un paso de hidrólisis separado cuando se agrega ácido acuoso a la mezcla de reacción.

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{4R_2C{=}O} \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{LiAlH_4} \underset{\text{Tetraalcoxialuminato}}{(R_2CHO)_4Al^-} \xrightarrow{4H_2O} \underset{\text{Alcohol}}{4R_2CHOH} + Al(OH)_4^-$$

PROBLEMA 15.2

El borodeuteruro de sodio ($NaBD_4$) y el deuteruro de litio y aluminio ($LiAlD_4$) son reactivos convenientes para introducir deuterio, el isótopo de masa 2 del hidrógeno, en compuestos orgánicos. Escriba la estructura del producto orgánico de las siguientes reacciones, mostrando con claridad la posición de todos los átomos de deuterio en cada uno:

a) Reducción de $CH_3\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}H$ (acetaldehído) con $NaBD_4$ en H_2O

b) Reducción de $CH_3\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}CH_3$ (acetona) con $NaBD_4$ en CH_3OD (*continúa*)

Un experimento de laboratorio para universitarios relacionado con el problema 15.2 aparece en el ejemplar de marzo de 1996 de *Journal of Chemical Education*, pp. 264-266.

MECANISMO 15.1 Reducción de un aldehído o cetona con borohidruro de sodio

Reacción total:

$$4R_2C{=}O + BH_4^- + 4H_2O \longrightarrow 4R_2CHOH + B(OH)_4^-$$

Aldehído o cetona; Ion borohidruro; Agua; Alcohol; Ion borato

Mecanismo:

Paso 1: El hidruro (hidrógeno + dos electrones) es transferido del boro al carbono polarizado positivamente del grupo carbonilo. El oxígeno del carbonilo se enlaza al boro.

Ion borohidruro + aldehído o cetona → Alcoxiborohidruro

Pasos 2 a 4: El alcoxiborohidruro formado en el primer paso contiene tres hidrógenos más que pueden ser donados a grupos carbonilo. Reacciona con tres moléculas más del aldehído o cetona iniciales.

Alcoxiborohidruro $\xrightarrow{3R_2C{=}O}$ Tetraalcoxiborato

Paso 5: Cuando la reacción es llevada a cabo en agua como el disolvente, el tetraalcoxiborato experimenta una hidrólisis.

Tetraalcoxiborato + agua → Trialcoxiborato + Alcohol

Pasos 6 a 8: Tres pasos de hidrólisis más convierten el trialcoxiborato en tres moléculas más de R_2CHOH y $(HO)_4B^-$.

(*continuación*)

c) Reducción de $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ (benzaldehído) con $NaBD_4$ en CD_3OH

d) Reducción de $H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ (formaldehído) con $LiAlD_4$ en éter dietílico, seguida por adición de D_2O

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El borodeuteruro de sodio transfiere deuterio al grupo carbonilo del acetaldehído, formando un enlace C—D.

$$CH_3\underset{H}{C}{=}O \;(D{-}\bar{B}D_3) \longrightarrow CH_3{-}\underset{H}{\overset{D}{C}}{-}O{-}\bar{B}D_3 \xrightarrow{3CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} (CH_3\overset{D}{C}HO)_4\bar{B}$$

La hidrólisis de $(CH_3CHDO)_4B^-$ con H_2O conduce a la formación de etanol, reteniendo el enlace C—D formado en el paso precedente mientras forma un enlace O—H.

$$CH_3\overset{D}{C}H{-}O{-}\bar{B}(OCHDCH_3)_3 \;(H{-}OH) \longrightarrow CH_3\underset{OH}{\overset{D}{C}}H + \underset{OH}{\bar{B}}(OCHDCH_3)_3 \xrightarrow{3H_2O} 3CH_3\overset{D}{C}HOH + \bar{B}(OH)_4$$

1-d-Etanol

Ni el borohidruro de sodio ni el hidruro de litio y aluminio reducen enlaces dobles carbono-carbono aislados. Esto hace posible la reducción selectiva de un grupo carbonilo en una molécula que contiene tanto enlaces dobles carbono-carbono como carbono-oxígeno.

La hidrogenación catalítica no sería adecuada para esta transformación, debido a que el H_2 se adiciona a los enlaces dobles carbono-carbono más rápido de lo que reduce los grupos carbonilo.

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3$$

6-Metil-5-hepten-2-ona → 6-Metil-5-hepten-2-ol (90%)

15.3 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES POR REDUCCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS Y ÉSTERES

Los ácidos carboxílicos son excesivamente difíciles de reducir. El ácido acético, por ejemplo, se usa con frecuencia como disolvente en hidrogenaciones catalíticas debido a que es inerte bajo las condiciones de reacción. El hidruro de litio y aluminio es uno de los pocos agentes reductores capaces de reducir un ácido carboxílico a un alcohol primario.

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} RCH_2OH$$

Ácido carboxílico → Alcohol primario

$$\triangleright{-}CO_2H \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} \triangleright{-}CH_2OH$$

Ácido ciclopropanocarboxílico → Ciclopropilmetanol (78%)

El borohidruro de sodio no es un donador de hidruros tan potente como el hidruro de litio y aluminio y no reduce a los ácidos carboxílicos.

Los ésteres se reducen con más facilidad que los ácidos carboxílicos. Dos alcoholes se forman a partir de cada molécula de éster. El grupo acilo del éster se rompe y forma un alcohol primario.

$$\underset{\text{Éster}}{\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{RCOR'}} \longrightarrow \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2OH} + \underset{\text{Alcohol}}{R'OH}$$

El hidruro de litio y aluminio es el reactivo de elección para reducir ésteres a alcoholes.

$$\underset{\text{Benzoato de etilo}}{C_6H_5\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OCH_2CH_3} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol bencílico (90\%)}}{C_6H_5CH_2OH} + \underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH}$$

PROBLEMA 15.3

Dé la estructura de un éster que producirá una mezcla que contiene cantidades equimolares de 1-propanol y 2-propanol por reducción con hidruro de litio y aluminio.

El borohidruro de sodio reduce ésteres, pero la reacción es demasiado lenta para ser útil. La hidrogenación de ésteres requiere un catalizador especial y presiones y temperaturas altas en extremo; se usa en procesos industriales pero rara vez en el laboratorio.

15.4 PREPARACIÓN DE ALCOHOLES A PARTIR DE EPÓXIDOS

Aunque las reacciones químicas de los epóxidos se examinarán con detalle en el siguiente capítulo, se introducirá aquí su uso en la síntesis de alcoholes.

Los reactivos de Grignard reaccionan con óxido de etileno para producir alcoholes primarios que contienen dos átomos de carbono más que el halogenuro de alquilo a partir del cual se preparó el compuesto organometálico.

$$\underset{\text{Reactivo de Grignard}}{RMgX} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Bromuro de hexilmagnesio}}{CH_3(CH_2)_4CH_2MgBr} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} \underset{\text{1-Octanol (71\%)}}{CH_3(CH_2)_4CH_2CH_2CH_2OH}$$

Los reactivos de organolitio reaccionan con los epóxidos de manera similar.

PROBLEMA 15.4

Cada uno de los siguientes alcoholes ha sido preparado por la reacción de un reactivo de Grignard con óxido de etileno. Seleccione el reactivo de Grignard apropiado en cada caso.

a) 2-$CH_3C_6H_4$—CH_2CH_2OH (anillo bencénico con CH_3 en orto)

b) ciclohexil—CH_2CH_2OH

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La reacción con óxido de etileno resulta en la adición de una unidad —CH_2CH_2OH al reactivo de Grignard. El reactivo de Grignard derivado del *o*-bromotolueno (u *o*-clorotolueno u *o*-yodotolueno), es apropiado aquí.

$$\text{Bromuro de } o\text{-metilfenilmagnesio} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} \text{2-(}o\text{-Metilfenil)etanol (66\%)}$$

Bromuro de *o*-metilfenilmagnesio — Óxido de etileno — 2-(*o*-Metilfenil)etanol (66%)

Los anillos de epóxido se abren con facilidad por ruptura del enlace carbono-oxígeno cuando son atacados por nucleófilos. Los reactivos de Grignard y los reactivos de organolitio reaccionan con óxido de etileno al servir como fuentes de carbono nucleofílico.

$$\overset{\delta-}{R}—\overset{\delta+}{Mg}X + H_2C\overset{\ddot{O}}{—}CH_2 \longrightarrow R—CH_2—CH_2—\ddot{\underset{..}{O}}\overset{-}{:}\ \overset{+}{Mg}X \xrightarrow{H_3O^+} RCH_2CH_2OH$$

(puede escribirse como RCH_2CH_2OMgX)

Esta clase de reactividad química de los epóxidos es bastante general. Otros nucleófilos diferentes a los reactivos de Grignard reaccionan con epóxidos, y pueden usarse epóxidos más elaborados que el óxido de etileno. Estas características de la química de los epóxidos se expondrán en las secciones 16.11 a 16.13.

15.5 PREPARACIÓN DE DIOLES

Gran parte de la química de los dioles, compuestos que llevan dos grupos hidroxilo, es análoga a la de los alcoholes. Los dioles pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de compuestos que contienen dos grupos carbonilo, usando los mismos agentes reductores empleados en la preparación de alcoholes. El siguiente ejemplo muestra la conversión de un dialdehído en un diol por hidrogenación catalítica. De manera alternativa, puede lograrse la misma transformación por reducción con borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

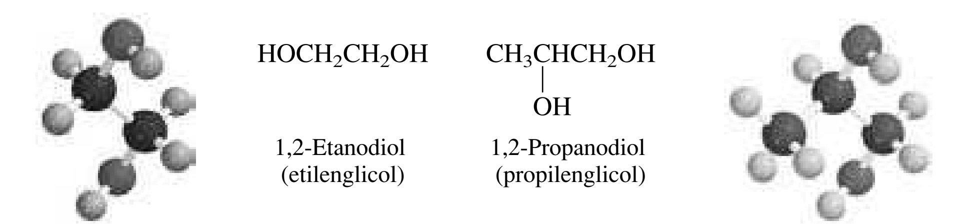
$$\underset{\text{3-Metilpentanodial}}{\overset{O}{\overset{\|}{H C}}CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} \xrightarrow[\text{Ni, 125°C}]{H_2\text{ (100 atm)}} \underset{\text{3-Metil-1,5-pentanodiol (81 a 83\%)}}{HOCH_2CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2OH}$$

Como puede verse en la ecuación anterior, la nomenclatura de los dioles es similar a la de los alcoholes. El sufijo *-diol* reemplaza a *-ol* y se requieren dos localizadores, uno para cada grupo hidroxilo. Observe que la *-o* final del nombre del alcano base se retiene cuando el sufijo comienza con una consonante (*-diol*), pero se elimina cuando el sufijo comienza con una vocal (*-ol*).

PROBLEMA 15.5

Escriba ecuaciones que muestren cómo podría prepararse 3-metil-1,5-pentanodiol a partir de un ácido dicarboxílico o un diéster.

Los **dioles vecinales** son dioles que tienen sus grupos hidroxilo en carbonos adyacentes. Dos dioles vecinales encontrados por lo común son 1,2-etanodiol y 1,2-propanodiol.



El etilenglicol y el propilenglicol se preparan en forma industrial a partir de los alquenos correspondientes por medio de sus epóxidos. Se mostraron algunas aplicaciones en el recuadro de la sección 6.22.

Etilenglicol y *propilenglicol* son nombres comunes para estos dos dioles y son nombres aceptados por la IUPAC. Aparte de estos dos compuestos, en el sistema de la IUPAC no se usa la palabra *glicol* para nombrar dioles.

En el laboratorio, los dioles vecinales por lo normal se preparan a partir de alquenos usando el reactivo *tetróxido de osmio* (OsO_4). El tetróxido de osmio reacciona con rapidez con alquenos para formar ésteres de osmiato cíclicos.

$$R_2C{=}CR_2 + OsO_4 \longrightarrow \text{Éster de osmiato cíclico } (R_2C{-}CR_2 \text{ unidos por O a } OsO_2)$$

Alqueno — Tetróxido de osmio — Éster de osmiato cíclico

Los ésteres de osmiato son bastante estables pero se rompen con facilidad en presencia de un agente oxidante como el hidroperóxido de *ter*-butilo.

$$\text{(éster de osmiato cíclico)} + 2(CH_3)_3COOH \xrightarrow[\text{alcohol } ter\text{-butílico}]{HO^-} R_2C(OH){-}C(OH)R_2 + OsO_4 + 2(CH_3)_3COH$$

Hidroperóxido de *ter*-butilo — Diol vecinal — Tetróxido de osmio — Alcohol *ter*-butílico

Debido a que el tetróxido de osmio se regenera en este paso, los alquenos pueden convertirse en dioles vecinales usando sólo cantidades catalíticas de tetróxido de osmio, el cual es tanto tóxico como costoso. El proceso completo se realiza en una sola operación con sólo permitir que una solución del alqueno y el hidroperóxido de *ter*-butilo en alcohol *ter*-butílico, que contenga una pequeña cantidad de tetróxido de osmio y una base, repose durante varias horas.

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{alcohol } ter\text{-butílico, } HO^-]{(CH_3)_3COOH,\ OsO_4(cat)} CH_3(CH_2)_7CH(OH)CH_2OH$$

1-Deceno — 1,2-Decanodiol (73%)

En general, la reacción conduce a la adición de dos grupos hidroxilo al enlace doble y se conoce como **hidroxilación**. Ambos oxígenos del diol provienen del tetróxido de osmio por medio del éster de osmiato cíclico. La reacción de OsO_4 con el alqueno es una adición syn, y la conversión del osmiato cíclico en el diol implica la ruptura de los enlaces entre el oxígeno y el osmio. Por tanto, ambos grupos hidroxilo del diol se unen a la misma cara del enlace doble; *se observa hidroxilación syn del alqueno*.

$$\text{Ciclohexeno} \xrightarrow[\text{alcohol } ter\text{-butílico, } HO^-]{(CH_3)_3COOH,\ OsO_4(cat)} cis\text{-1,2-Ciclohexanodiol (62\%)}$$

Ciclohexeno — *cis*-1,2-Ciclohexanodiol (62%)

PROBLEMA 15.6

Dé las estructuras, incluyendo la estereoquímica, para los dioles obtenidos por la hidroxilación de *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno.

La hidroxilación de alquenos catalizada con tetróxido de osmio que se acaba de describir fue desarrollada por el profesor K. Barry Sharpless (MIT, Stanford, Instituto Scripps). Después extendió el método a la síntesis enantioselectiva de dioles quirales usando sistemas catalizadores basados en $K_2OsO_2(OH)_4$ como la fuente de osmio y $K_3Fe(CN)_6$ como el oxidante. Incluir alcaloides enantioméricamente puros de origen natural como la dihidroquinidina, como componentes de la mezcla de reacción, hace que estos reactivos quirales sean capaces de hidroxilar alquenos con alta enantioselectividad.

$$\text{1-Hexeno} \xrightarrow[\text{ligando derivado de dihidroquinidina}]{K_2OsO_2(OH)_4,\ K_3Fe(CN)_6} (R)\text{-1,2-Hexanodiol}$$

1-Hexeno

(*R*)-1,2-Hexanodiol
(80% de exceso enantiomérico)

PROBLEMA 15.7

El *trans*-2-buteno fue sometido a hidroxilación enantioselectiva por el método de Sharpless. El 2,3-butanodiol que se formó tenía la configuración (*R*) en un carbono. ¿Cuál fue la configuración en el otro?

Además de la hidroxilación enantioselectiva, el profesor Sharpless diseñó un método que se usa en forma amplia para la epoxidación enantioselectiva (sección 16.9). El premio Nobel de Química de 2001 lo compartieron Sharpless, por las oxidaciones enantioselectivas y Knowles y Noyori (sección 14.15) por las hidrogenaciones enantioselectivas.

15.6 REACCIONES DE ALCOHOLES: UNA REVISIÓN Y UNA VISTA PRELIMINAR

Los alcoholes son materias primas versátiles para la preparación de una variedad de grupos funcionales orgánicos. Varias reacciones de alcoholes ya se estudiaron en capítulos anteriores y se resumen en la tabla 15.2. Las secciones restantes de este capítulo aumentan la lista.

15.7 CONVERSIÓN DE ALCOHOLES EN ÉTERES

Los alcoholes primarios se convierten en éteres al calentarlos en presencia de un catalizador ácido, por lo general ácido sulfúrico.

$$2RCH_2OH \xrightarrow{H^+,\ \text{calor}} RCH_2OCH_2R + H_2O$$

Alcohol primario — Éter dialquílico — Agua

Esta clase de reacción se llama *condensación*. Una **condensación** es una reacción en la que dos moléculas se combinan para formar una más grande mientras se libera una molécula pequeña. En este caso, dos moléculas de alcohol se combinan para formar un éter y agua.

$$2CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[130°C]{H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_3 + H_2O$$

1-Butanol — Éter dibutílico (60%) — Agua

Cuando se aplica a la síntesis de éteres, la reacción es efectiva sólo con alcoholes primarios. La eliminación para formar alquenos predomina con alcoholes secundarios y terciarios.

El éter dietílico se prepara a escala industrial al calentar etanol con ácido sulfúrico a 140°C. A temperaturas más altas predomina la eliminación, y el etileno es el producto princi-

TABLA 15.2 Resumen de reacciones de alcoholes expuestas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción con halogenuros de hidrógeno (sección 4.7) El orden de reactividad del alcohol es paralelo al orden de estabilidad del carbocatión: $R_3C^+ > R_2CH^+ > RCH_2^+$. Los alcoholes bencílicos reaccionan con facilidad.	$ROH + HX \longrightarrow RX + H_2O$ Alcohol; Halogenuro de hidrógeno; Halogenuro de alquilo; Agua Alcohol *m*-metoxibencílico (m-$CH_3OC_6H_4CH_2OH$) $\xrightarrow{HBr}$ Bromuro de *m*-metoxibencilo (m-$CH_3OC_6H_4CH_2Br$) (98%)
Reacción con cloruro de tionilo (sección 4.13) El cloruro de tionilo convierte los alcoholes en cloruros de alquilo.	$ROH + SOCl_2 \longrightarrow RCl + SO_2 + HCl$ Alcohol; Cloruro de tionilo; Cloruro de alquilo; Dióxido de azufre; Cloruro de hidrógeno $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2CH(OH)CH_3 \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{SOCl_2,\ \text{piridina}} (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2CH(Cl)CH_3$ 6-Metil-5-hepten-2-ol → 6-Cloro-2-metil-2-hepteno (67%)
Reacción con trihalogenuros de fósforo (sección 4.13) El tricloruro de fósforo y el tribromuro de fósforo convierten los alcoholes en halogenuros de alquilo.	$3ROH + PX_3 \longrightarrow 3RX + H_3PO_3$ Alcohol; Trihalogenuro de fósforo; Halogenuro de alquilo; Ácido fosforoso Ciclopentilmetanol ($C_5H_9CH_2OH$) $\xrightarrow{PBr_3}$ (Bromometil)ciclopentano ($C_5H_9CH_2Br$) (50%)
Deshidratación catalizada por ácidos (sección 5.9) Éste es un procedimiento que se usa con frecuencia para la preparación de alquenos. El orden de reactividad del alcohol es paralelo al orden de estabilidad del carbocatión: $R_3C^+ > R_2CH^+ > RCH_2^+$. Los alcoholes bencílicos reaccionan con facilidad. A veces se observan rearreglos.	$R_2C(OH)CHR_2 \xrightarrow[\text{calor}]{H^+} R_2C{=}CR_2 + H_2O$ Alcohol; Alqueno; Agua 1-(*m*-Bromofenil)-1-propanol (m-$BrC_6H_4CH(OH)CH_2CH_3$) $\xrightarrow[\text{calor}]{KHSO_4}$ 1-(*m*-Bromofenil)propeno (m-$BrC_6H_4CH{=}CHCH_3$) (71%)
Conversión en ésteres de *p*-toluenosulfonato (sección 8.12) Los alcoholes reaccionan con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para formar ésteres de *p*-toluenosulfonato. Los ésteres de sulfonato son sustratos reactivos para reacciones de sustitución y eliminación nucleofílicas. El grupo *p*-toluenosulfonato con frecuencia se abrevia como —OTs.	$ROH + H_3C{-}C_6H_4{-}SO_2Cl \longrightarrow ROS(O)_2{-}C_6H_4{-}CH_3 + HCl$ Alcohol; Cloruro de *p*-toluenosulfonilo; *p*-Toluenosulfonato de alquilo; Cloruro de hidrógeno Cicloheptanol ($C_7H_{13}OH$) $\xrightarrow[\text{piridina}]{\text{cloruro de } p\text{-toluenosulfonilo}}$ *p*-Toluenosulfonato de cicloheptilo ($C_7H_{13}OTs$) (83%)

MECANISMO 15.2 Formación de éter dietílico a partir de alcohol etílico, catalizada por ácidos

Reacción total:

$$2CH_3CH_2OH \xrightarrow[140°C]{H_2SO_4} CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_2O$$

Etanol — Éter dietílico — Agua

Paso 1: Transferencia de un protón desde el catalizador ácido (ácido sulfúrico) al oxígeno del alcohol para producir un ion alquiloxonio.

$$CH_3CH_2\text{—}\ddot{O}(H): + H\text{—}\ddot{O}SO_2OH \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3CH_2\text{—}\overset{+}{O}H_2: + \ {}^{-}:\ddot{O}SO_2OH$$

Etanol — Ácido sulfúrico — Ion etiloxonio — Ion hidrógeno sulfato

Paso 2: Ataque nucleofílico por una molécula de alcohol en el ion alquiloxonio formado en el paso 1.

$$CH_3CH_2\ddot{O}H + CH_3CH_2\text{—}\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow[S_N2]{\text{lento}} (CH_3CH_2)\overset{+}{O}H\text{—}CH_2CH_3 + H\ddot{O}H$$

Etanol — Ion etiloxonio — Ion dietiloxonio — Agua

Paso 3: El producto del paso 2 es el ácido conjugado del éter dialquílico. Es desprotonado en el paso final del proceso para formar el éter.

$$CH_3CH_2\text{—}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)\text{—}H + H\text{—}\ddot{O}\text{—}CH_2CH_3 \xrightarrow{\text{rápido}} CH_3CH_2\text{—}\ddot{O}\text{—}CH_2CH_3 + H_2\overset{+}{O}\text{—}CH_2CH_3$$

Ion dietiloxonio — Etanol — Éter dietílico — Ion etiloxonio

pal. La formación de éter dietílico se presenta en el mecanismo 15.2. Los pasos individuales de este mecanismo son análogos a los que se vieron antes. Se encontró ataque nucleofílico a un alcohol protonado en la reacción de alcoholes primarios con halogenuros de hidrógeno (sección 4.12) y las propiedades nucleofílicas de los alcoholes se expusieron en el contexto de las reacciones de solvólisis (sección 8.5). Tanto el primero como el último paso son reacciones de transferencia de protones entre oxígenos.

Los dioles reaccionan en forma intramolecular para formar éteres cíclicos cuando puede resultar un anillo de cinco o seis miembros.

$$HOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} \text{oxano} + H_2O$$

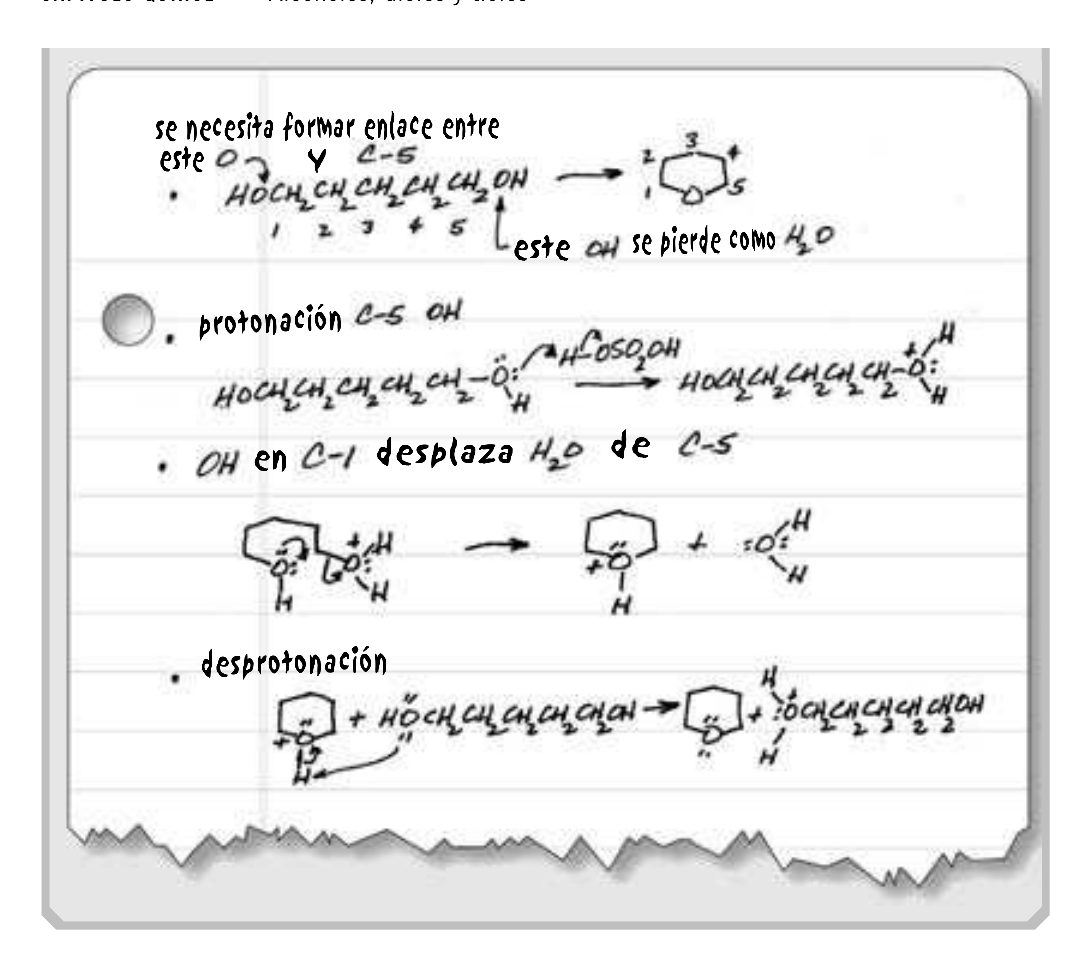
1,5-Pentanodiol — Oxano (76%) — Agua

El oxano también es llamado tetrahidropirano.

En estas reacciones intramoleculares formadoras de éteres, el alcohol puede ser primario, secundario o terciario.

PROBLEMA 15.8

Con base en la formación de éter dietílico a partir de etanol, catalizada por ácidos, en el mecanismo 15.2, escriba un mecanismo por pasos para la formación de oxano a partir de 1,5-pentanodiol.



15.8 ESTERIFICACIÓN

La condensación de un alcohol y un ácido carboxílico catalizada por ácidos produce un éster y agua y se conoce como **esterificación de Fischer**.

$$\underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} \overset{H^+}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Éster}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

La esterificación de Fischer es reversible, y la posición del equilibrio por lo general se encuentra ligeramente al lado de los productos. Con propósito de preparativos, la posición del equilibrio puede hacerse más favorable usando ya sea el alcohol o el ácido carboxílico en exceso. En el siguiente ejemplo, en el cual se empleó un exceso del alcohol, la producción indicada se basa en el ácido carboxílico como el reactivo limitante.

$$\underset{\substack{\text{Metanol}\\(0.6\text{ mol})}}{CH_3OH} + \underset{\substack{\text{Ácido benzoico}\\(0.1\text{ mol})}}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} \underset{\substack{\text{Benzoato de metilo}\\\text{(aislado con un}\\\text{rendimiento de 70\%}\\\text{basado en ácido benzoico)}}}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

Otra forma de cambiar la posición del equilibrio para favorecer la formación de éster es eliminar agua de la mezcla de reacción usando benceno como codisolvente y destilando la mezcla azeotrópica de benceno y agua.

Una *mezcla azeotrópica* contiene dos o más sustancias que destilan juntas en un punto de ebullición constante. El azeotropo benceno-agua contiene 9% de agua y hierve a 69°C.

$$CH_3CH(OH)CH_2CH_3 + CH_3C(=O)OH \xrightarrow[\text{benceno, calor}]{H^+} CH_3C(=O)OCH(CH_3)CH_2CH_3 + H_2O$$

Alcohol *sec*-butílico (0.20 mol) — Ácido acético (0.25 mol) — Acetato de *sec*-butilo (aislado con un rendimiento de 71% con base en alcohol *sec*-butílico) — Agua (codestila con el benceno)

PROBLEMA 15.9

Escriba la estructura del éster formado en cada una de las siguientes reacciones:

a) $CH_3CH_2CH_2CH_2OH + CH_3CH_2C(=O)OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4}$

b) $2CH_3OH + HOC(=O)-C_6H_4-C(=O)OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} (C_{10}H_{10}O_4)$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Por analogía con la ecuación general y el ejemplo citado en esta sección, se puede escribir la ecuación

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH + CH_3CH_2C(=O)OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} CH_3CH_2C(=O)OCH_2CH_2CH_2CH_3 + H_2O$$

1-Butanol — Ácido propanoico — Propanoato de butilo — Agua

Como se hace en la actualidad en el laboratorio, se usaron 3 moles de ácido propanoico por mol de 1-butanol, y el éster deseado se obtuvo con un rendimiento de 78%.

Los ésteres también se forman por la reacción de alcoholes con cloruros de acilo:

$$ROH + R'C(=O)Cl \longrightarrow R'C(=O)OR + HCl$$

Alcohol — Cloruro de acilo — Éster — Cloruro de hidrógeno

Esta reacción por lo normal se lleva a cabo en presencia de una base débil como la piridina, la cual reacciona con el cloruro de hidrógeno que se forma.

$$(CH_3)_2CHCH_2OH + 3,5\text{-}(O_2N)_2C_6H_3C(=O)Cl \xrightarrow{\text{piridina}} 3,5\text{-}(O_2N)_2C_6H_3C(=O)OCH_2CH(CH_3)_2$$

Alcohol isobutílico — Cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo — 3,5-Dinitrobenzoato isobutilo (86%)

Los anhídridos de ácidos carboxílicos reaccionan en forma similar a como lo hacen los cloruros de acilo.

$$\underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Anhídrido de ácido carboxílico}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} \longrightarrow \underset{\text{Éster}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

$$\underset{\text{2-Feniletanol}}{C_6H_5CH_2CH_2OH} + \underset{\text{Anhídrido trifluoroacético}}{CF_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CF_3} \xrightarrow{\text{piridina}} \underset{\text{Trifluoroacetato de 2-feniletilo (83\%)}}{C_6H_5CH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CF_3} + \underset{\text{Ácido trifluoroacético}}{CF_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

Los mecanismos de la esterificación de Fischer y las reacciones de alcoholes con cloruros de acilo y anhídridos de ácido se expondrán con más detalle en los capítulos 19 y 20 después de haber desarrollado algunos principios fundamentales de la reactividad del grupo carbonilo. Por ahora es suficiente señalar que la mayoría de las reacciones que convierten alcoholes en ésteres dejan intacto el enlace C—O del alcohol.

$$H—O—R \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}—O—R$$

Éste es el mismo oxígeno que estaba unido al grupo R en el alcohol inicial.

El grupo acilo del ácido carboxílico, cloruro de acilo o anhídrido de ácido es transferido al oxígeno del alcohol. Este hecho es más evidente en la esterificación de alcoholes quirales, donde, debido a que ninguno de los enlaces con el centro de quiralidad se rompe en el proceso, *se observa retención de la configuración*.

$$\underset{(R)\text{-}(+)\text{-2-Fenil-2-butanol}}{C_6H_5C(CH_2CH_3)(CH_3)OH} + \underset{\text{Cloruro de }p\text{-nitrobenzoílo}}{O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl} \xrightarrow{\text{piridina}} \underset{p\text{-Nitrobenzoato de }(R)\text{-}(-)\text{-1-metil-1-fenilpropilo (rendimiento 63\%)}}{C_6H_5C(CH_2CH_3)(CH_3)O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—}C_6H_4\text{—}NO_2}$$

PROBLEMA 15.10

Se puede concluir de manera similar al considerar las reacciones de los isómeros cis y trans del 4-*ter*-butilciclohexanol con anhídrido acético. Con base en la información que se acaba de presentar, prediga el producto formado de cada estereoisómero.

La reacción de los alcoholes con cloruros de acilo es análoga a su reacción con cloruro de *p*-toluenosulfonilo descrita antes (sección 8.12 y tabla 15.2). En estas reacciones se formó un éster *p*-toluenosulfonato por desplazamiento del cloruro del grupo sulfonilo por el oxígeno del alcohol. Los ésteres carboxílicos surgen por el desplazamiento del cloruro de un grupo carbonilo por el oxígeno del alcohol.

15.9 ÉSTERES DE ÁCIDOS INORGÁNICOS

Aunque el término *éster*, usado sin un modificador, por lo normal significa un éster de un ácido carboxílico, los alcoholes pueden reaccionar con ácidos inorgánicos en un proceso similar a la esterificación de Fischer. Los productos son ésteres de ácidos inorgánicos. Por ejemplo, los *nitratos de alquilo* son ésteres formados por la reacción de alcoholes con *ácido nítrico*.

$$\underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Ácido nítrico}}{HONO_2} \xrightarrow{H^+} \underset{\text{Nitrato de alquilo}}{RONO_2} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

$$CH_3OH \xrightarrow[H_2SO_4]{HONO_2} CH_3ONO_2$$

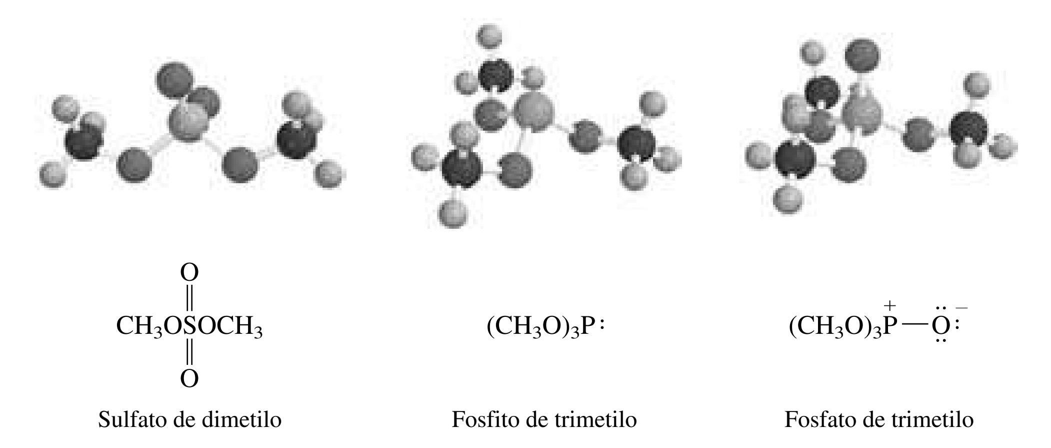
Metanol — Nitrato de metilo (66 a 80%)

Los nitratos de alquilo contaminan el aire y, con excepción del nitrato de metilo, se forman en la atmósfera por la reacción de hidrocarburos con óxidos de nitrógeno. Aunque el nitrato de metilo puede surgir por algún proceso atmosférico diferente, se ha encontrado que éste y el nitrato de etilo se forman en el océano por alguna ruta hasta ahora desconocida.

PROBLEMA 15.11

La fortuna de Alfred Nobel comenzó cuando en 1866 descubrió que la nitroglicerina, demasiado sensible al choque para poder ser transportada o usada en forma segura, se podía estabilizar por adsorción en una sustancia llamada *kieselguhr*, para formar lo que se conoce como *dinamita*. La nitroglicerina es el trinitrato de glicerol (1,2,3-propanotriol). Escriba una fórmula estructural de la nitroglicerina.

Los **sulfatos de dialquilo** son ésteres de *ácido sulfúrico*, los **fosfitos de trialquilo** son ésteres de ácido fosforoso (H_3PO_3) y los **fosfatos de trialquilo** son ésteres de *ácido fosfórico* (H_3PO_4).



Sulfato de dimetilo — Fosfito de trimetilo — Fosfato de trimetilo

Algunos ésteres de ácidos inorgánicos, como el sulfato de dimetilo, se usan como reactivos en química orgánica sintética. Ciertos fosfatos de alquilo de origen natural desempeñan una función importante en procesos biológicos.

15.10 OXIDACIÓN DE ALCOHOLES

La oxidación de un alcohol produce un compuesto carbonílico. Depende del alcohol y del agente oxidante que el compuesto carbonílico resultante sea un aldehído, una cetona o un ácido carboxílico.

Los alcoholes primarios se oxidan ya sea a un aldehído o a un ácido carboxílico:

$$RCH_2OH \xrightarrow{\text{oxidación}} RCH(=O) \xrightarrow{\text{oxidación}} RC(=O)OH$$

Alcohol primario — Aldehído — Ácido carboxílico

La oxidación vigorosa conduce a la formación de un ácido carboxílico, pero diversos métodos permiten detener la oxidación en la etapa intermedia del aldehído. Los reactivos que más se usan por lo común para oxidar alcoholes se basan en metales de transición con estados de oxidación altos, en particular cromo(VI).

El **ácido crómico** (H_2CrO_4) es un buen agente oxidante y se forma cuando se acidulan soluciones que contienen cromato (CrO_4^{2-}) o dicromato ($Cr_2O_7^{2-}$). A veces es posible obtener aldehídos con un rendimiento satisfactorio antes que se oxiden más, pero en la mayoría de los casos los ácidos carboxílicos son los productos principales aislados en el tratamiento de alcoholes primarios con ácido crómico.

El permanganato de potasio ($KMnO_4$) también oxidará alcoholes primarios a ácidos carboxílicos. ¿Cuál es el estado de oxidación del manganeso en $KMnO_4$?

$$FCH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{K_2Cr_2O_7} FCH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$$

3-Fluoro-1-propanol → Ácido 3-fluoropropanoico (74%)

Las condiciones que permiten el aislamiento fácil de aldehídos con un buen rendimiento por oxidación de alcoholes primarios, emplean varias especies Cr(VI) como el oxidante en medios *anhidros*. Dos de tales reactivos son **clorocromato de piridinio (PCC)**, $C_5H_5NH^+$, $ClCrO_3^-$ y **dicromato de piridinio (PDC)**, $(C_5H_5NH)_2^{2+}$ $Cr_2O_7^{2-}$; ambos se usan en diclorometano.

$$CH_3(CH_2)_5CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PCC} CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}H$$

1-Heptanol → Heptanal (78%)

$$(CH_3)_3C-C_6H_4-CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PDC} (CH_3)_3C-C_6H_4-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}H$$

Alcohol *p-ter*-butilbencílico → *p-ter*-Butilbenzaldehído (94%)

Los alcoholes secundarios son oxidados a cetonas por los mismos reactivos que oxidan a los alcoholes primarios:

$$R\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}HR' \xrightarrow{\text{oxidación}} R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R'$$

Alcohol secundario → Cetona

$$\text{Ciclohexanol} \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7} \text{Ciclohexanona}$$

Ciclohexanol → Ciclohexanona (85%)

$$H_2C{=}CH\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}HCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PDC} H_2C{=}CH\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$$

1-Octen-3-ol → 1-Octen-3-ona (80%)

Los alcoholes terciarios no tienen hidrógeno en el carbono que lleva al hidroxilo y no experimentan oxidación con facilidad:

$$R-\underset{\underset{\displaystyle R''}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle R'}{|}}{C}}-OH \xrightarrow{\text{oxidación}} \text{no hay reacción, excepto bajo condiciones forzadas}$$

En presencia de agentes oxidantes fuertes a temperaturas elevadas, la oxidación de alcoholes terciarios conduce a la ruptura de los diversos enlaces carbono-carbono en el átomo de carbono que lleva al hidroxilo, y resulta una mezcla compleja de productos.

PROBLEMA 15.12

Prediga el producto orgánico principal de cada una de las siguientes reacciones:

a) $ClCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{K_2Cr_2O_7}$

b) $CH_3CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7}$ (con OH en el C-2)

c) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PCC}$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El reactivo es un alcohol primario y por tanto puede oxidarse ya sea a un aldehído o a un ácido carboxílico. Los aldehídos son los productos principales sólo cuando se lleva a cabo la oxidación en medios anhidros. Los ácidos carboxílicos se forman cuando está presente agua. La reacción mostrada produjo ácido 4-clorobutanoico con un rendimiento de 56%.

$$ClCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{K_2Cr_2O_7} ClCH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

4-Cloro-1-butanol — Ácido 4-clorobutanoico

El mecanismo 15.3 muestra el mecanismo de la oxidación del 2-propanol a acetona, con ácido crómico. El alcohol reacciona con ácido crómico en el primer paso para formar un éster cromato. Se forma un enlace doble carbono-oxígeno en el segundo paso cuando la pérdida de un protón del carbono acompaña la ruptura del enlace entre el oxígeno y el cromo. El segundo paso es determinante de la velocidad como lo evidencia el hecho de que $(CH_3)_2CHOH$ reacciona seis veces más rápido que $(CH_3)_2CDOH$. Si el segundo paso hubiera sido más rápido que el primero, no se habría observado efecto isotópico del deuterio.

MECANISMO 15.3 Oxidación del 2-propanol con ácido crómico

Paso 1: La reacción del alcohol con ácido crómico forma un cromato de alquilo.

$$(CH_3)_2CH{-}\ddot{O}H + HO{-}CrO_2{-}OH \longrightarrow (CH_3)_2CH{-}\ddot{O}{-}CrO_2{-}OH + H_2O$$

2-Propanol — Ácido crómico — Cromato isopropilo — Agua

Paso 2: El paso de oxidación puede verse como una eliminación β. El agua actúa como una base para eliminar un protón del carbono mientras se rompe el enlace O—Cr.

$$H_2\ddot{O}: + (CH_3)_2CH{-}\ddot{O}{-}CrO_2{-}OH \longrightarrow H_3O^+ + (H_3C)_2C{=}\ddot{O}: + O{=}\ddot{C}r(OH){-}\ddot{O}:^-$$

Agua — Cromato de isopropilo — Ion hidronio — Acetona — Ion cromito

Paso 3: Una serie de reacciones redox convierten el cromo del estado de oxidación 4+ en el $HCrO_3^-$ en el estado de oxidación 3+.

Factores económicos y ambientales en la síntesis orgánica

Más allá de la diferencia en la escala, que es evidente cuando se compara la preparación de toneladas de un compuesto con la preparación de unos cuantos gramos de éste, hay distinciones definidas entre las síntesis "industriales" y de "laboratorio". En una escala de laboratorio, por lo normal a un químico sólo le interesa obtener una cantidad pequeña de una sustancia. A veces obtener el compuesto es un fin en sí mismo, pero en otras ocasiones el compuesto es necesario para algún estudio posterior de sus propiedades físicas, químicas o biológicas. Consideraciones sobre el costo de los reactivos y disolventes, regularmente desempeñan sólo una función menor cuando se planea la mayor parte de las síntesis de laboratorio. Al elegir entre dos rutas sintéticas de un compuesto particular, una que se basa en el costo de las sustancias químicas y la otra en el uso eficiente del tiempo de un químico, casi siempre se decide por esta última.

No sucede así en las síntesis en la industria química, donde un compuesto debe prepararse no sólo a gran escala, sino a bajo costo. Hay una tendencia pronunciada hacia reactivos y agentes que son tanto abundantes como baratos. El agente oxidante de elección en la industria química, por ejemplo, es O_2, y se ha dedicado una investigación extensa a desarrollar catalizadores para preparar diversos compuestos por oxidación con aire de materias primas disponibles con facilidad. Para ilustrar, el aire y el etileno son los reactivos para la preparación industrial de acetaldehído y óxido de etileno. Cuál de los dos productos se obtiene, depende del catalizador empleado.

$$H_2C{=}CH_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow[H_2O]{PdCl_2,\ CuCl_2} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Etileno, Oxígeno → Acetaldehído

$$H_2C{=}CH_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow[300°\ C]{Ag} H_2C{-}CH_2 \text{ (con puente de O)}$$

Etileno, Oxígeno → Óxido de etileno

A partir aproximadamente de la creación de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) en 1970, ocuparse de los subproductos de los procedimientos sintéticos se ha convertido en un aspecto a considerar cada vez más importante en el diseño de una síntesis química. Respecto a cambiar la estrategia de planeación sintética, la industria química en realidad recorrió un camino más corto que el que recorrió la industria farmacéutica, los laboratorios académicos y los institutos de investigación. Los principios de negocios simples habían dictado desde hacía mucho que desperdiciar sustancias químicas era desperdiciar oportunidades. Tenía más sentido para una compañía química recuperar el disolvente de una reacción y usarlo de nuevo, que tirarlo y comprar más. Del mismo modo, era mucho mejor encontrar un uso de "valor agregado" para un subproducto de una reacción que tirarlo. Al elevar el costo de la generación de desperdicios químicos, las regulaciones ambientales aumentaron el incentivo económico para diseñar procesos que produjeran menos de éstos.

Los términos *química verde* y *síntesis ambientalmente benigna* se han acuñado para referirse a procedimientos diseñados de manera explícita para minimizar la formación de subproductos que presentan problemas de eliminación. Tanto la Fundación Nacional de Ciencias como la Agencia de Protección Ambiental han asignado una parte de sus presupuestos a alentar esfuerzos en este sentido.

La aplicación de principios ambientalmente benignos a la síntesis a escala de laboratorio puede ilustrarse al repasar la oxidación de alcoholes. Como se señaló en la sección 15.10, los métodos usados en forma más amplia implican agentes oxidantes basados en Cr(VI). Sin embargo, los compuestos Cr(VI) son carcinógenos, y aparecen en la lista de la EPA de compuestos que requieren métodos de eliminación especiales. La mejor forma de reemplazar los oxidantes basados en Cr(VI) sería desarrollar métodos catalíticos análogos a los usados en la industria. Otro enfoque sería usar agentes oxidantes que sean menos peligrosos, como hipoclorito de sodio. Soluciones acuosas de hipoclorito de sodio están disponibles como "cloro para albercas", y se han desarrollado procedimientos para su uso en la oxidación de alcoholes secundarios a cetonas. Uno se describe en la página 71 de la edición de enero de 1991 de *Journal of Chemical Education.*

$$(CH_3)_2CHCH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{ácido acético-agua}]{NaOCl} (CH_3)_2CHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3$$

2-Metil-4-heptanol → 2-Metil-4-heptanona (77%)

Hay una ironía curiosa en la nominación del hipoclorito como un agente oxidante ambientalmente benigno. Se da en un momento de creciente presión para eliminar del ambiente el cloro y todos los compuestos que lo contengan en el mayor grado posible. Una medida general contra el cloro necesita un escrutinio cuidadoso, en especial cuando se recuerda que es probable que la cloración del suministro de agua haya hecho más para extender la vida humana que cualquier otra medida de salud pública que se haya emprendido. (La función del cloro en la formación de hidrocarburos clorados en agua se expone en la sección 18.9.)

15.11 OXIDACIÓN BIOLÓGICA DE ALCOHOLES

Muchos procesos biológicos implican la oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos o el proceso inverso, reducción de compuestos carbonílicos a alcoholes. El etanol, por ejemplo, se metaboliza en el hígado a acetaldehído en una reacción catalizada por la enzima *alcohol deshidrogenasa*.

$$\underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH} \xrightleftharpoons{\text{alcohol deshidrogenasa}} \underset{\text{Acetaldehído}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}H}$$

Además de las enzimas, las oxidaciones biológicas requieren sustancias conocidas como *coenzimas*. Las coenzimas son moléculas orgánicas que, conjuntamente con una enzima, actúan sobre un sustrato para producir un cambio químico. La mayoría de las vitaminas son coenzimas. Una coenzima contiene un grupo funcional que es complementario a un grupo funcional del sustrato; la enzima cataliza la interacción de estos grupos funcionales mutuamente complementarios. Si el etanol se oxida, alguna otra sustancia debe reducirse. Esta otra sustancia es la forma oxidada de la coenzima *dinucleótido de nicotinamida y adenina* (NAD). Al representar la forma oxidada como NAD^+ y la forma reducida como NADH, la ecuación química para la oxidación biológica del etanol puede escribirse:

$$\underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH} + \underset{\substack{\text{Forma oxidada}\\ \text{de la coenzima NAD}}}{NAD^+} \xrightleftharpoons{\text{alcohol deshidrogenasa}} \underset{\text{Acetaldehído}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}H} + \underset{\substack{\text{Forma reducida}\\ \text{de la}\\ \text{coenzima NAD}}}{NADH} + H^+$$

La estructura de la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina se muestra en la figura 15.2. La única parte de la coenzima que experimenta un cambio químico en la reacción es el anillo de piridina sustituido de la unidad de nicotinamida (enmarcada en la figura 15.2). Si el resto de la molécula de la coenzima es representado por R, su función como un agente oxidante se muestra en la ecuación del mecanismo 15.4, el cual muestra el flujo de los electrones en la oxidación del etanol. La característica clave de este mecanismo es que el hidrógeno es transferido de C-1 del etanol no como un protón (H^+), sino como un hidruro ($H:^-$). La capacidad del etanol para transferir un hidruro se incrementa debido a la eliminación del protón O—H por un sitio básico de la enzima. El hidruro nunca queda libre, sino que es transferido en forma directa del etanol al anillo de piridinio con carga positiva de NAD^+ para formar el anillo de dihidropiridina del NADH.

FIGURA 15.2 Estructura de NAD^+, la forma oxidada de la coenzima dinucleótido de nicotinamida y adenina. La parte funcional de la coenzima aparece enmarcada.

MECANISMO 15.4 Oxidación de etanol por NAD^+

Base: H–O–C(CH_3)(H)(H) + NAD^+ (R–N^+ piridinio con CNH_2 (C=O)) ⟶ $[Base—H]^+$ + :O=C(CH_3)(H) + NADH

Etanol NAD^+ ⟶ Acetaldehído NADH

PROBLEMA 15.13

El mecanismo de la oxidación enzimática ha sido estudiado con marcadores isotópicos con la ayuda de derivados deuterados del etanol. Especifique el número de átomos de deuterio que esperaría encontrar unidos al anillo de dihidropiridina de la forma reducida de la coenzima dinucleótido de nicotinamida y adenina después de la oxidación enzimática de cada uno de los alcoholes:

a) CD_3CH_2OH *b*) CH_3CD_2OH *c*) CH_3CH_2OD

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) De acuerdo con el mecanismo propuesto para la oxidación biológica del etanol, el hidrógeno que es transferido a la coenzima proviene de C-1 del etanol. Por consiguiente, el anillo de dihidropiridina no lleva átomos de deuterio cuando CD_3CH_2OH se oxida, debido a que todos los átomos de deuterio del alcohol están unidos a C-2.

$$CD_3CH_2OH + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{alcohol deshidrogenasa}} CD_3CH{=}O + NADH + H^+$$

2,2,2-Trideuteroetanol; NAD^+; 2,2,2-Trideuteroetanal; NADH

La reacción inversa también ocurre en los sistemas vivos; el NADH reduce el acetaldehído a etanol en presencia de alcohol deshidrogenasa. En este proceso, el NADH sirve como un donador de hidruro y se oxida a NAD^+ mientras el acetaldehído es reducido.

El sistema de coenzima NAD^+-NADH está implicado en una gran cantidad de oxidaciones-reducciones biológicas. Otra reacción similar a la conversión etanol-acetaldehído es la oxidación de ácido láctico a ácido pirúvico por NAD^+ y la enzima *ácido láctico deshidrogenasa*:

$$CH_3CH(OH)COOH + NAD^+ \xrightleftharpoons{\text{ácido láctico deshidrogenasa}} CH_3COCOOH + NADH + H^+$$

Ácido láctico → Ácido pirúvico

Se encontrarán otros procesos biológicos en los que la interconversión $NAD^+ \rightleftharpoons$ NADH desempeña una función importante en la oxidación-reducción biológica.

15.12 RUPTURA OXIDATIVA DE DIOLES VECINALES

Una reacción característica de los dioles vecinales es su ruptura oxidativa en el tratamiento con ácido peryódico (HIO_4). El enlace carbono-carbono de la unidad diol vecinal se rompe y resultan dos grupos carbonilo. El ácido peryódico es reducido a ácido yódico (HIO_3).

$$R-\underset{HO}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{R'}{C}}-R' + HIO_4 \longrightarrow R_2C{=}O + R'_2C{=}O + HIO_3 + H_2O$$

Diol vecinal — Ácido peryódico — Aldehído o cetona — Aldehído o cetona — Ácido yódico — Agua

$$C_6H_5\underset{HO}{CH}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}CH_3 \xrightarrow{HIO_4} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

2-Metil-1-fenil-1,2-propanodiol — Benzaldehído (83%) — Acetona

Esta reacción sólo ocurre cuando los grupos hidroxilo están en carbonos adyacentes.

¿Cuál es el estado de oxidación del yodo en el HIO_4? ¿En el HIO_3?

¿Puede recordar qué reacción de un alqueno daría los mismos productos que la ruptura con ácido peryódico mostrada aquí?

PROBLEMA 15.14

Prediga los productos formados por la oxidación de cada uno de los siguientes compuestos con ácido peryódico:

a) $HOCH_2CH_2OH$

b) $(CH_3)_2CHCH_2\underset{HO}{CH}\underset{OH}{CH}CH_2C_6H_5$

c) ciclopentano con OH y CH_2OH en el mismo carbono

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El enlace carbono-carbono del 1,2-etanodiol es roto por el ácido peryódico para formar dos moléculas de formaldehído:

$$HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{HIO_4} 2H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

1,2-Etanodiol — Formaldehído

Los dioles cíclicos forman compuestos dicarbonílicos. Las reacciones son más rápidas cuando los grupos hidroxilo son cis que cuando son trans, pero ambos estereoisómeros son oxidados por ácido peryódico.

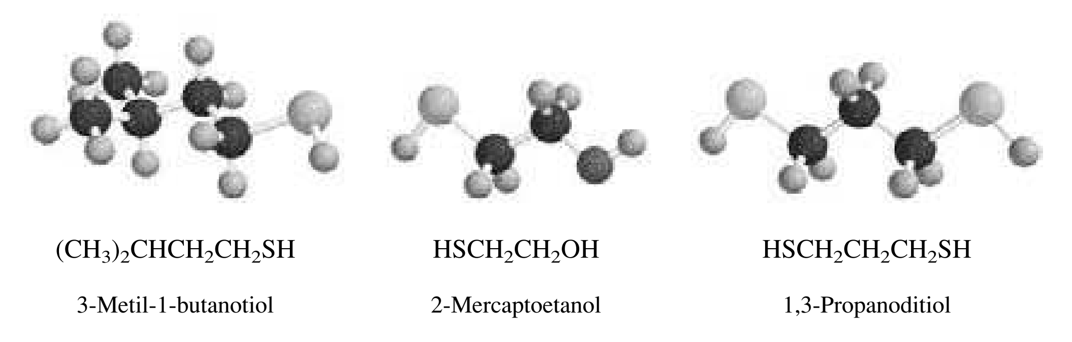
$$\text{1,2-ciclopentanodiol} \xrightarrow{HIO_4} H\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

1,2-Ciclopentanodiol (cualquier estereoisómero) — Pentanodial

La ruptura por ácido peryódico de dioles vecinales se usa con frecuencia para propósitos analíticos como un auxiliar en la determinación de la estructura. Al identificar los compuestos carbonilo producidos, puede deducirse la constitución del diol inicial. Esta técnica tiene su aplicación más amplia en carbohidratos y se expondrá en forma más completa en el capítulo 25.

15.13 TIOLES

El azufre se encuentra justo debajo del oxígeno en la tabla periódica, y muchos compuestos orgánicos que contienen oxígeno tienen análogos de azufre. Los análogos de azufre de los alcoholes (ROH) son los **tioles (RSH)**. La nomenclatura sustitutiva de la IUPAC de los tioles se hace agregando el sufijo -*tiol* al nombre del alcano correspondiente, numerando la cadena en la dirección que da el localizador menor al carbono que lleva el grupo —SH. Como con los dioles (sección 15.5), se conserva la -*o* final del nombre del alcano. Cuando el grupo —SH se nombra como un sustituyente, se llama grupo *mercapto*. También se conoce con frecuencia como un grupo *sulfhidrilo*, pero éste es un término genérico que no se usa en la nomenclatura sistemática.



Los tioles tienden de forma muy marcada a enlazarse con mercurio, y la palabra *mercaptano* proviene del latín *mercurium captans,* que significa "apoderarse del mercurio". El fármaco *dimercaprol* se usa para tratar envenenamiento por mercurio y plomo; es el 2,3-dimercapto-1-propanol.

En una época los tioles fueron nombrados *mercaptanos*. Por tanto, CH_3CH_2SH era llamado "etil mercaptano" de acuerdo con este sistema. Esta nomenclatura se empezó a abandonar con la revisión de 1965 de las reglas de la IUPAC, pero aún se usa en ocasiones.

La propiedad más obvia de un tiol de peso molecular bajo es su olor fétido. El etanotiol se agrega al gas natural como medida de seguridad, pues mediante su olor se pueden detectar las fugas sin equipo especial; ¡su nariz es tan sensible que puede detectar menos de una parte de etanotiol en 10 000 000 000 de partes de aire! El olor de los tioles se debilita con el número de carbonos, debido a que disminuye la volatilidad y el contenido de azufre. El 1-dodecanotiol, por ejemplo, sólo tiene un olor tenue. En el lado positivo, de los cientos de sustancias que forman el aroma de café recién hecho, el principal es el tiol 2-mercaptometilfurano.

O CH_2SH

2-Mercaptometilfurano

Un relato histórico del análisis del aroma de la mofeta y una determinación moderna de su composición aparecen en el ejemplar de marzo de 1978 de *Journal of Chemical Education.*

PROBLEMA 15.15

Los componentes principales de un líquido aromático de la mofeta son 3-metil-1-butanotiol y *cis*- y *trans*-2-buteno-1-tiol. Escriba fórmulas estructurales para cada uno de estos compuestos.

El enlace S—H es menos polar que el enlace O—H, como es evidente en los mapas del potencial electrostático de la figura 15.3. La polaridad menor del enlace S—H, en especial la disminución del carácter positivo del protón, causa que estén ausentes los puentes de hidrógeno en los tioles. Por tanto, el metanotiol (CH_3SH) es un gas a temperatura ambiente (p. eb. 6°C), mientras el metanol (CH_3OH) es un líquido (p. eb. 65°C).

Compare los puntos de ebullición de H_2S (−60°C) y H_2O (100°C).

A pesar de que los enlaces S—H son menos polares que los enlaces O—H, los tioles son ácidos más fuertes que los alcoholes. Esto se debe en gran medida a que los enlaces S—H son más débiles que los enlaces O—H. Se ha visto que la mayoría de los alcoholes tienen un valor de pK_a de 16 a 18. El valor correspondiente para un tiol es alrededor de 11. La importancia de esta diferencia es que un tiol puede ser convertido cuantitativamente en su base conjugada (RS^-), llamada **alcanotiolato**, por hidróxido. En consecuencia, los tioles se disuelven en base acuosa.

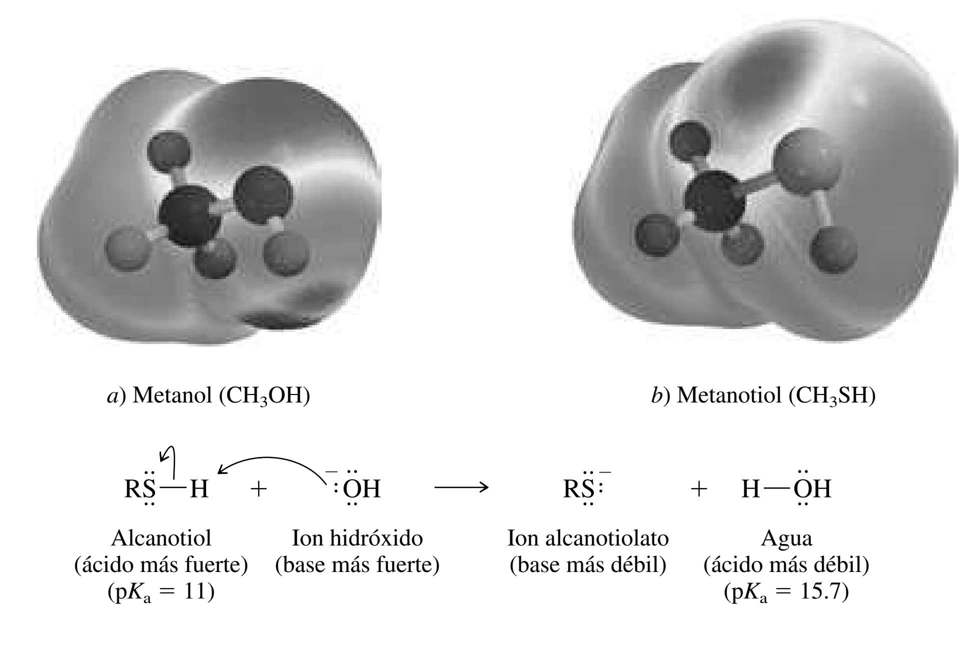


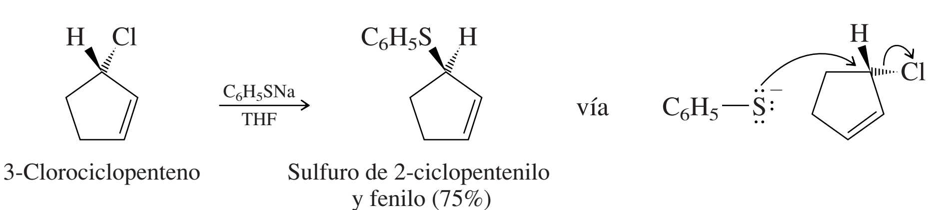
FIGURA 15.3 Mapas del potencial electrostático de *a*) metanol y *b*) metanotiol. Las escalas de colores se ajustaron para ser las mismas para ambas moléculas y así permitir la comparación directa. El desarrollo de la carga es más pronunciado en la región que rodea al grupo —OH en el metanol, que en el grupo —SH en el metanotiol. (Vea sección a color, p. C-11.)

$$\text{R}\ddot{\underset{..}{\text{S}}}\text{—H} + {}^{-}:\ddot{\underset{..}{\text{O}}}\text{H} \longrightarrow \text{R}\ddot{\underset{..}{\text{S}}}:^{-} + \text{H—}\ddot{\underset{..}{\text{O}}}\text{H}$$

Alcanotiol (ácido más fuerte) ($pK_a = 11$)	Ion hidróxido (base más fuerte)	Ion alcanotiolato (base más débil)	Agua (ácido más débil) ($pK_a = 15.7$)

Los iones alcanotiolato (RS^-) son bases más débiles que los iones alcóxido (RO^-) y experimentan reacciones S_N2 sintéticamente útiles aun con halogenuros de alquilo secundarios.

Se recordará de la sección 8.11 que la ruta principal para la reacción de iones *alcóxido* con halogenuros de alquilo secundarios es E2, no S_N2.



Los tioles mismos son preparados a veces por sustitución nucleofílica usando la base conjugada de H_2S.

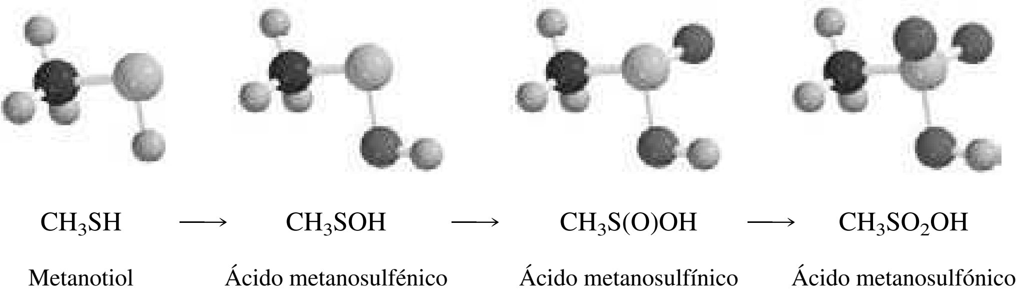
$$CH_3(CH_2)_4CH_2Br \xrightarrow[\text{etanol}]{\text{KSH}} CH_3(CH_2)_4CH_2SH$$

1-Bromohexano → 1-Hexanotiol (67%)

PROBLEMA 15.16

Proponga una síntesis de 1-hexanotiol a partir de 1-hexanol.

Una diferencia importante entre alcoholes y tioles es su oxidación. Se ha visto antes en este capítulo que la oxidación de alcoholes produce compuestos carbonílicos. La oxidación análoga de tioles a compuestos con funciones C═S *no* ocurre. Sólo se oxida el azufre, no el carbono, y son posibles los compuestos que contienen azufre en varios estados de oxidación. Éstos incluyen una serie de ácidos clasificados como *sulfénicos*, *sulfínicos* y *sulfónicos* de acuerdo con el número de oxígenos unidos al azufre.



De éstos, los más importantes son los ácidos sulfónicos. En general, sin embargo, los ácidos sulfónicos no se preparan por oxidación de tioles. El ácido bencenosulfónico ($C_6H_5SO_2OH$), por ejemplo, se prepara por sulfonación del benceno (sección 12.4).

Desde una perspectiva bioquímica, la oxidación más importante es la conversión de tioles en **disulfuros**.

$$\underset{\text{Tiol}}{2RSH} \underset{\text{reducción}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Disulfuro}}{RSSR}$$

Aunque se dispone de una variedad de agentes oxidantes para esta transformación, ocurre con tanta facilidad que los tioles se convierten lentamente en disulfuros por el oxígeno en el aire. Los ditioles forman disulfuros cíclicos por formación de un enlace intramolecular azufre-azufre. Un ejemplo de un disulfuro cíclico es la coenzima *ácido α-lipoico*. El último paso en la síntesis de laboratorio del ácido α-lipoico es una oxidación catalizada por hierro(III) del ditiol mostrado:

$$\underset{\text{Ácido 6,8-dimercaptooctanoico}}{HSCH_2CH_2\overset{SH}{\overset{|}{C}}H(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} \xrightarrow{O_2,\ FeCl_3} \underset{\text{Ácido α-lipoico (78\%)}}{\text{(anillo S—S de cinco miembros)}-(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

La elaboración y descomposición rápida y reversible del enlace azufre-azufre es esencial para la función biológica del ácido α-lipoico.

Los enlaces S—S en los disulfuros son intermedios en fuerza entre los enlaces covalentes típicos e interacciones más débiles como puentes de hidrógeno. Los enlaces covalentes que implican C, H, N y O tienen fuerzas de enlace del orden de 330 a 420 kJ/mol. La energía del enlace S—S es de alrededor de 220 kJ/mol, y la fuerza del puente de hidrógeno por lo general es menor que 30 kJ/mol. Por tanto, los enlaces S—S proporcionan más estabilidad estructural que un puente de hidrógeno, pero pueden romperse mientras dejan intacta la estructura covalente.

Todas las células de mamíferos contienen un tiol llamado *glutatión*. El glutatión protege la célula de los oxidantes dañinos. Reacciona con estos oxidantes formando un disulfuro, el cual al final es convertido otra vez en glutatión.

$$2\left(H_3\overset{+}{N}\underset{CO_2^-}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2SH}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2^-\right) \underset{\text{reducción}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} \begin{array}{c} H_3\overset{+}{N}\underset{CO_2^-}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2S}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2^- \\ | \\ H_3\overset{+}{N}\underset{CO_2^-}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2\underset{O}{\underset{\|}{C}}NH\overset{CH_2S}{\overset{|}{C}}H\underset{O}{\underset{\|}{C}}NHCH_2CO_2^- \end{array}$$

Glutatión (forma reducida) Glutatión (forma oxidada)

Las formas tridimensionales de muchas proteínas están regidas y son estabilizadas por enlaces S—S que conectan lo que ordinariamente serían segmentos remotos de la molécula. Se dirá más sobre estos *puentes disulfuro* en el capítulo 27.

15.14 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ALCOHOLES Y TIOLES

Infrarrojo: Se expusieron antes las características más inherentes de los espectros de infrarrojo de los *alcoholes* (sección 13.20). La vibración de alargamiento del O—H en especial es fácil de identificar, apareciendo en la región de 3 200 a 3 650 cm^{-1}. Como demuestra el espectro infrarrojo del ciclohexanol, presentado en la figura 15.4, este pico se observa como una absorción amplia de intensidad moderada. El alargamiento del enlace C—O de los alcoholes da origen a

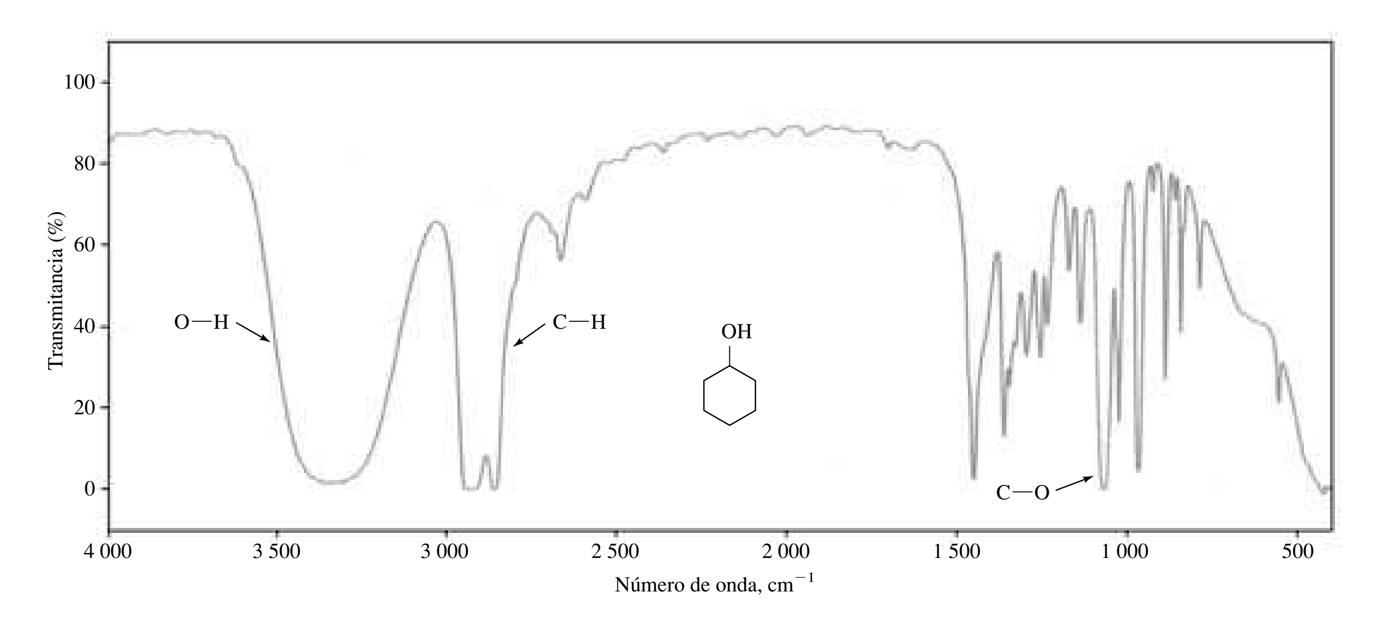


FIGURA 15.4 El espectro de infrarrojo del ciclohexanol.

una absorbancia de moderada a fuerte entre 1 025 y 1 200 cm^{-1}. Aparece a 1 070 cm^{-1} en el ciclohexanol, un alcohol secundario típico, pero se desplaza a una energía ligeramente mayor en alcoholes terciarios y a una energía ligeramente menor en alcoholes primarios.

La frecuencia de alargamiento S—H de los *tioles* da origen a una banda débil en el intervalo 2 550 a 2 700 cm^{-1}.

RMN de ^1H: Las señales más útiles en el espectro de RMN de ^1H de los *alcoholes* resultan del protón O—**H** y el protón en la unidad **H**—C—O de los alcoholes primarios y secundarios.

H—C—O—H

δ 3.3 a 4.0 δ 0.5 a 5

El desplazamiento químico de la señal del protón del hidroxilo es variable según sea el disolvente, la temperatura y la concentración. Su posición precisa no es significativa en particular en la determinación de la estructura. Debido a que las señales debidas a los protones hidroxilo por lo general no son desdobladas por otros protones en la molécula y con frecuencia son bastante amplias, resultan fáciles de identificar. Para ilustrar, la figura 15.5 muestra el espectro de RMN de ^1H del 2-feniletanol, en el cual la señal del protón del hidroxilo aparece como un singulete a δ 4.5. De los dos tripletes en este espectro, el que está a campo bajo (δ 4.0)

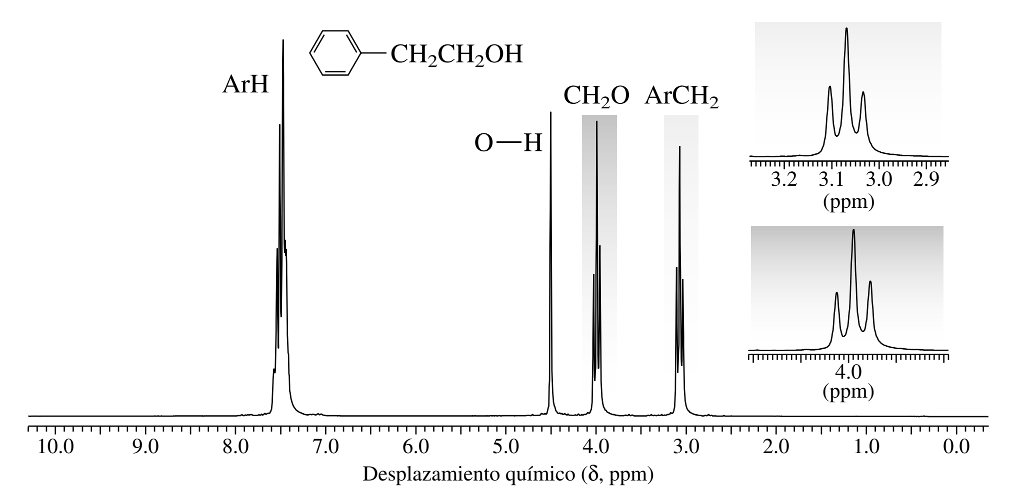


FIGURA 15.5 El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz del 2-feniletanol ($C_6H_5CH_2CH_2OH$).

corresponde a los protones de la unidad CH_2O. El triplete a campo alto a δ 3.1 surge del grupo CH_2 bencílico. La asignación de una señal particular al protón del hidroxilo puede confirmarse agregando D_2O. El protón del hidroxilo es reemplazado por deuterio, y su señal de RMN de ^1H desaparece.

Debido a su electronegatividad menor, el azufre protege los protones vecinos más que el oxígeno. Por tanto, los protones de un grupo CH_2S aparecen a campo más alto que los de un grupo CH_2OH.

	$CH_3CH_2CH_2—CH_2—OH$	$CH_3CH_2CH_2—CH_2—SH$
^1H Desplazamiento químico:	δ 3.6	δ 2.5

RMN de ^{13}***C:*** El oxígeno electronegativo de un *alcohol* disminuye la protección del carbono al que está unido. El desplazamiento químico para el carbono del C—OH es 60 a 75 ppm para la mayoría de los alcoholes. El carbono de un grupo C—S está más protegido que el carbono de C—O.

	CH_3	CH_2	CH_2	$CH_2—OH$	CH_3	CH_2	CH_2	$CH_2—SH$
^{13}C Desplazamiento químico:	δ 14	δ 19	δ 35	δ 62	δ 13	δ 21	δ 36	δ 24

UV-VIS: A menos que la molécula tenga otros cromóforos, los alcoholes son transparentes por encima de alrededor de 200 nm; $\lambda_{máx}$ para el metanol, por ejemplo, es 177 nm.

Espectrometría de masas: El pico del ion molecular por lo general es bastante pequeño en el espectro de masas de un alcohol. Con frecuencia es evidente un pico correspondiente a la pérdida de agua. Los alcoholes también se fragmentan con facilidad por una ruta en la que el ion molecular pierde un grupo alquilo del carbono que lleva el hidroxilo para formar un catión estable. Por tanto, los espectros de masas de la mayoría de los alcoholes primarios exhiben un pico prominente a *m*/*z* 31.

$$RCH_2\ddot{O}H \longrightarrow R—CH_2—\dot{O}^{+}H \longrightarrow R\cdot + H_2C{=}\overset{+}{O}H$$

Alcohol primario — Ion molecular — Radical alquilo — Ácido conjugado del formaldehído, *m/z* 31

PROBLEMA 15.17

Tres de los picos más intensos en el espectro de masas del 2-metil-2-butanol aparecen a *m/z* 59, 70 y 73. Explique el origen de estos picos.

La interpretación de los espectros de masas de compuestos de azufre es auxiliada por la observación de un pico M+2 debido a la presencia de isótopo de masa 34 del azufre. La ruta principal de fragmentación de los *tioles* es análoga a la de los alcoholes.

15.15 RESUMEN

Sección 15.1 Las interconversiones de grupo funcional que implican alcoholes ya sea como reactivos o como productos, son el punto central de este capítulo. Los alcoholes son productos naturales comunes. En la tabla 15.1 se resumen las reacciones expuestas en secciones anteriores que pueden usarse para preparar alcoholes.

Sección 15.2 Los alcoholes pueden prepararse a partir de compuestos carbonílicos por reducción de aldehídos y cetonas. Véase la tabla 15.3.

Sección 15.3 Los alcoholes pueden prepararse a partir de compuestos carbonílicos por reducción de ácidos carboxílicos y ésteres. Véase la tabla 15.3.

Sección 15.4 Los reactivos de Grignard y de organolitio reaccionan con óxido de etileno para formar alcoholes primarios.

TABLA 15.3 Preparación de alcoholes por reducción de grupos funcionales carbonílicos

	Producto de la reducción del compuesto carbonílico por el agente reductor especificado		
Compuesto carbonílico	**Hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$)**	**Borohidruro de sodio ($NaBH_4$)**	**Hidrógeno (en presencia de un catalizador)**
Aldehído $RCH(=O)$ (sección 15.2)	Alcohol primario RCH_2OH	Alcohol primario RCH_2OH	Alcohol primario RCH_2OH
Cetona $RC(=O)R'$ (sección 15.2)	Alcohol secundario $RCH(OH)R'$	Alcohol secundario $RCH(OH)R'$	Alcohol secundario $RCH(OH)R'$
Ácido carboxílico $RC(=O)OH$ (sección 15.3)	Alcohol primario RCH_2OH	No se reduce	No se reduce
Éster carboxílico $RC(=O)OR'$ (sección 15.3)	Alcohol primario RCH_2OH más R′OH	Se reduce demasiado despacio para ser de valor práctico	Requiere un catalizador especial, así como presiones y temperaturas altas

$$\underset{\text{Reactivo de Grignard}}{RMgX} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Bromuro de butilmagnesio}}{CH_3CH_2CH_2CH_2MgBr} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} \underset{\text{1-Hexanol (60 a 62\%)}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH}$$

Sección 15.5 El tetróxido de osmio es un reactivo clave en la conversión de alquenos en dioles vecinales.

$$\underset{\text{2-Fenilpropeno}}{C_6H_5C(CH_3){=}CH_2} \xrightarrow[\text{alcohol } \textit{ter}\text{-butílico, } HO^-]{(CH_3)_3COOH,\ OsO_4(\text{cat})} \underset{\text{2-Fenil-1,2-propanodiol (71\%)}}{C_6H_5C(OH)(CH_3)CH_2OH}$$

La reacción se llama **hidroxilación** y procede por adición syn al enlace doble. Los reactivos con base de osmio que llevan ligandos quirales catalizan la hidroxilación enantioselectiva de alquenos.

Sección 15.6 En la tabla 15.2 se resumen las reacciones de alcoholes que se introdujeron en capítulos anteriores.

Sección 15.7 Véase la tabla 15.4

TABLA 15.4 Resumen de reacciones de alcoholes presentadas en este capítulo

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Conversión a éteres dialquílicos (sección 15.7) Al ser calentados en presencia de un catalizador ácido, dos moléculas de un alcohol primario se combinan para formar un éter y agua. Los dioles pueden experimentar una condensación intramolecular si resulta un éter cíclico de cinco o de seis miembros.	$2RCH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H^+} RCH_2OCH_2R + H_2O$ Alcohol → Éter dialquílico + Agua $2(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH \xrightarrow[150°\ C]{H_2SO_4} (CH_3)_2CHCH_2CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 3-Metil-1-butanol → Éter di-(3-metilbutílico) (27%)
Esterificación de Fischer (sección 15.8) Los alcoholes y ácidos carboxílicos producen un éster y agua en presencia de un catalizador ácido. La reacción es un proceso en equilibrio que puede completarse usando el alcohol o el ácido en exceso o eliminando el agua a medida que se forma.	$ROH + R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OH \xrightarrow{H^+} R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OR + H_2O$ Alcohol + Ácido carboxílico → Éster + Agua $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH + CH_3\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OH \xrightarrow{H^+} CH_3\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 1-Pentanol + Ácido acético → Acetato de pentilo (71%)
Esterificación con cloruros de acilo (sección 15.8) Los cloruros de acilo reaccionan con alcoholes para formar ésteres. La reacción por lo general se lleva a cabo en presencia de piridina.	$ROH + R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}Cl \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OR + HCl$ Alcohol + Cloruro de acilo → Éster + Cloruro de hidrógeno $(CH_3)_3COH + CH_3\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}Cl \xrightarrow{\text{piridina}} CH_3\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OC(CH_3)_3$ Alcohol *ter*-butílico + Cloruro de acetilo → Acetato de *ter*-butilo (62%)
Esterificación con anhídridos de ácidos carboxílicos (sección 15.8) Los anhídridos de ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes para formar ésteres en la misma forma en que lo hacen los cloruros de acilo.	$ROH + R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}O\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}R' \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OR + R'\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OH$ Alcohol + Anhídrido de ácido carboxílico → Éster + Ácido carboxílico $m\text{-}CH_3OC_6H_4CH_2OH + CH_3\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}O\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}CH_3 \xrightarrow{\text{piridina}} m\text{-}CH_3OC_6H_4CH_2O\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}CH_3$ Alcohol *m*-metoxibencílico + Anhídrido acético → Acetato de *m*-metoxibencilo (99%)
Formación de ésteres de ácidos inorgánicos (sección 15.9) Los nitratos de alquilo, sulfatos de dialquilo, fosfitos de trialquilo y fosfatos de trialquilo son ejemplos de ésteres de alquilo de ácidos inorgánicos. En algunos casos, estos compuestos se preparan por la reacción directa de un alcohol y el ácido inorgánico.	$ROH + HONO_2 \xrightarrow{H^+} RONO_2 + H_2O$ Alcohol + Ácido nítrico → Nitrato de alquilo + Agua $C_5H_9OH \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} C_5H_9ONO_2$ Ciclopentanol → Nitrato de ciclopentilo (69%)

TABLA 15.5 Oxidación de alcoholes

Clase de alcohol	Producto deseado	Agente(s) oxidante(s) adecuado(s)
Primario, RCH_2OH	Aldehído $RCH=O$	PCC* PDC*
Primario, RCH_2OH	Ácido carboxílico $RC(=O)OH$	$Na_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, H_2O H_2CrO_4
Secundario, $RCH(OH)R'$	Cetona $RC(=O)R'$	PCC* PDC* $Na_2Cr_2O_7$, H_2SO_4, H_2O H_2CrO_4

*PCC es clorocromato de piridinio; PDC es dicromato de piridinio. Ambos se usan en diclorometano.

Sección 15.8 Véase la tabla 15.4

Sección 15.9 Véase la tabla 15.4

Sección 15.10 Véase la tabla 15.5

Sección 15.11 La oxidación de alcoholes a aldehídos y cetonas es una reacción biológica común. La mayor parte requiere una coenzima como la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+).

$$\text{Estradiol} \xrightarrow[\text{enzimas}]{NAD^+} \text{Estrona}$$

Estradiol Estrona

Sección 15.12 El ácido peryódico rompe dioles vecinales; se forman dos aldehídos, dos cetonas o un aldehído y una cetona.

$$R_2C(OH){-}C(OH)R_2 \xrightarrow{HIO_4} R_2C{=}O + O{=}CR_2$$

Diol Dos compuestos que contienen carbonilo

$$CH_3(CH_2)_7CH(OH){-}CH(OH)(CH_2)_7COOH \xrightarrow{HIO_4} CH_3(CH_2)_7CH{=}O + HC(=O)(CH_2)_7COOH$$

Ácido 9,10-dihidroxioctadecanoico Nonanal (89%) Ácido 9-oxononanoico (76%)

Sección 15.13 Los **tioles** son compuestos del tipo RSH. Son más ácidos que los alcoholes y se desprotonan con facilidad por reacción con base acuosa. Los tioles pueden oxidarse a

ácidos sulfénicos (RSOH), ácidos sulfínicos (RSO_2H) y ácidos sulfónicos (RSO_3H). La relación redox entre tioles y disulfuros es importante en ciertos procesos bioquímicos.

$$\underset{\text{Tiol}}{2RSH} \underset{\text{reducción}}{\overset{\text{oxidación}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Disulfuro}}{RSSR}$$

Sección 15.14 El grupo hidroxilo de un alcohol tiene sus vibraciones de alargamiento O—H y C—O a 3 200 a 3 650 y 1 025 a 1 200 cm^{-1}, respectivamente.

El desplazamiento químico del protón de un grupo O—H es variable (δ 1 a 5) y depende de la concentración, temperatura y disolvente. El oxígeno desprotege tanto al protón como al carbono de una unidad H—C—O. Los desplazamientos químicos de RMN típicos de H—C—O son δ 3.3 a 4.0 para ^1H y δ 60 a 75 para ^{13}C.

Los picos más intensos en el espectro de masas de un alcohol corresponden al ion formado de acuerdo con la ruptura carbono-carbono del tipo mostrado:

$$R-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{+\cdot}{\ddot{O}}H \longrightarrow R\cdot + \;\; >C=\overset{+}{\ddot{O}}H$$

PROBLEMAS

15.18 Escriba ecuaciones químicas, mostrando todos los reactivos necesarios, para la preparación de 1-butanol por cada uno de los siguientes métodos:

a) Hidroboración-oxidación de un alqueno
b) Uso de un reactivo de Grignard
c) Uso de un reactivo de Grignard en una forma diferente a la parte *b*)
d) Reducción de un ácido carboxílico
e) Reducción de un éster metílico
f) Reducción de un éster butílico
g) Hidrogenación de un aldehído
h) Reducción con borohidruro de sodio

15.19 Escriba ecuaciones químicas, mostrando todos los reactivos necesarios, para la preparación de 2-butanol por cada uno de los siguientes métodos:

a) Hidroboración-oxidación de un alqueno
b) Uso de un reactivo de Grignard
c) Uso de un reactivo de Grignard diferente del usado en la parte *b*)
d-f) Tres métodos diferentes para reducir una cetona

15.20 Escriba ecuaciones químicas, mostrando todos los reactivos necesarios, para la preparación de alcohol *ter*-butílico por:

a) Reacción de un reactivo de Grignard con una cetona
b) Reacción de un reactivo de Grignard con un éster del tipo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$

15.21 Cuál de los alcoholes $C_5H_{12}O$ isoméricos puede prepararse por reducción con hidruro de litio y aluminio a partir de:

a) Un aldehído
b) Una cetona
c) Un ácido carboxílico
d) Un éster del tipo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$

15.22 Evalúe la factibilidad de la ruta

$$RH \xrightarrow[\text{luz o calor}]{Br_2} RBr \xrightarrow{KOH} ROH$$

como un método para preparar

a) 1-Butanol a partir de butano

b) 2-Metil-2-propanol a partir de 2-metilpropano

c) Alcohol bencílico a partir de tolueno

d) (*R*)-1-Feniletanol a partir de etilbenceno

15.23 El sorbitol es un edulcorante que con frecuencia se usa como sustituto del azúcar de caña, debido a que es mejor tolerado por los diabéticos. También es un intermediario en la síntesis comercial de la vitamina C. El sorbitol se prepara por hidrogenación a presión alta de glucosa sobre un catalizador de níquel. ¿Cuál es la estructura (incluyendo estereoquímica) del sorbitol?

$$\text{Glucosa} \xrightarrow[\text{Ni, 140° C}]{H_2\ (120\ \text{atm})} \text{sorbitol}$$

Glucosa

15.24 Escriba ecuaciones que muestren cómo podría prepararse el 1-feniletanol ($C_6H_5CH(OH)CH_3$) a partir de cada uno de los siguientes materiales:

a) Bromobenceno

b) Benzaldehído

c) Alcohol bencílico

d) Acetofenona

e) Benceno

15.25 Escriba ecuaciones que muestren cómo podría prepararse el 2-feniletanol ($C_6H_5CH_2CH_2OH$) a partir de cada uno de los siguientes materiales iniciales:

a) Bromobenceno

b) Estireno

c) 2-Feniletanal ($C_6H_5CH_2CHO$)

d) 2-Feniletanoato de etilo ($C_6H_5CH_2CO_2CH_2CH_3$)

e) Ácido 2-feniletanoico ($C_6H_5CH_2CO_2H$)

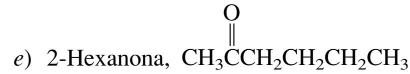
15.26 Proponga síntesis prácticas de cada uno de los siguientes compuestos a partir de alcoholes que no contienen más de cuatro átomos de carbono y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario. En muchos casos el compuesto deseado puede hacerse a partir de uno preparado en una parte anterior del problema.

a) 1-Butanotiol

b) 1-Hexanol

c) 2-Hexanol

d) Hexanal, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}O$



e) 2-Hexanona, $CH_3C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_3$

f) Ácido hexanoico, $CH_3(CH_2)_4CO_2H$

g) Hexanoato de etilo, $CH_3(CH_2)_4C(=O)OCH_2CH_3$

h) 2-Metil-1,2-propanodiol

i) 2,2-Dimetilpropanal, $(CH_3)_3CC(=O)H$

15.27 Proponga síntesis prácticas de cada uno de los siguientes compuestos a partir de benceno, alcoholes y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a) 1-Cloro-2-feniletano



b) 1-Fenil-2-metil-1-propanona, $C_6H_5C(=O)CH(CH_3)_2$

c) Isobutilbenceno, $C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$

15.28 Muestre cómo cada uno de los siguientes compuestos puede ser sintetizado a partir de ciclopentanol y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario. En muchos casos el compuesto deseado puede hacerse a partir de uno preparado en una parte anterior del problema.

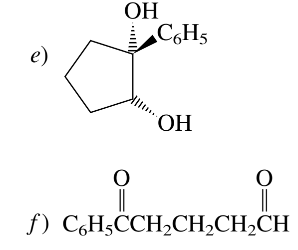
a) 1-Fenilciclopentanol

b) 1-Fenilciclopenteno

c) *trans*-2-Fenilciclopentanol

d) 2-(C_6H_5)ciclopentanona (ciclopentano con C_6H_5 y =O en carbonos adyacentes)

e)



f) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

g) 1-Fenil-1,5-pentanodiol

15.29 Escriba la estructura del producto orgánico principal formado en la reacción de 1-propanol con cada uno de los siguientes reactivos:

a) Ácido sulfúrico (cantidad catalítica), calor a 140°C

b) Ácido sulfúrico (cantidad catalítica), calor a 200°C

c) Ácido nítrico (catalizador H_2SO_4)

d) Clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano

e) Dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) en ácido sulfúrico acuoso, calor

f) Amida de sodio ($NaNH_2$)

g) Ácido acético  ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$) en presencia de cloruro de hidrógeno disuelto

h) H_3C—C_6H_4—SO_2Cl en presencia de piridina

i) CH_3O—C_6H_4—$\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ en presencia de piridina

j) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ en presencia de piridina

k) anhídrido succínico (anillo de cinco miembros con O y dos C=O) en presencia de piridina

15.30 Cada una de las siguientes reacciones ha sido reportada en la literatura química. Prediga el producto en cada caso, mostrando la estereoquímica cuando sea apropiado.

a) H_3C—(ciclohexano)—C(OH)(C_6H_5) $\xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4}$

b) $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ HO^-]{(CH_3)_3COOH,\ OsO_4(cat)}$

c) 1-(C_6H_5)ciclobuteno $\xrightarrow[\text{2. } H_2O_2,\ HO^-]{\text{1. } B_2H_6, \text{ diglima}}$

d) ciclopenteno—CO_2H $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4, \text{ éter dietílico}}$

e) $CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}HC{\equiv}C(CH_2)_3CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O,\ \text{acetona}]{H_2CrO_4}$

f) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH{=}CHCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}}$

g) H_3C–(ciclohexil)–OH + (O_2N, O_2N)–C_6H_3–$\overset{\overset{O}{\|}}{C}Cl \xrightarrow{\text{piridina}}$

h) (biciclo con OH, H) + $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \longrightarrow$

i) Cl–(O_2N, O_2N)–C_6H_2–$\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH \xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3OH}$

j) $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}O$ $\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$ H_3C $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4}$

k) Producto de la parte (*j*) $\xrightarrow[CH_3OH,\ H_2O]{HIO_4}$

15.31 Al calentar el 1,2,4-butanotriol en presencia de un catalizador ácido, se obtuvo un éter cíclico de fórmula molecular $C_4H_8O_2$ con un rendimiento de 81 a 88%. Sugiera una estructura razonable para este producto.

15.32 Sugiera secuencias de reacción y reactivos adecuados para llevar a cabo cada una de las siguientes conversiones. Se requieren dos operaciones sintéticas en cada caso.

a) O a

b) OH CH_2OH a OH

c) OH C_6H_5 a OH C_6H_5 OH

15.33 El hongo responsable de la enfermedad de los olmos holandeses es diseminado por los escarabajos del olmo holandés cuando perforan la corteza del árbol. Otros escarabajos se congregan en el sitio, atraídos por el aroma de una mezcla de sustancias químicas, algunas emitidas por otros escarabajos y algunas que provienen del árbol. Uno de los compuestos emitidos por las hembras del escarabajo es 4-metil-3-heptanol. Sugiera una síntesis eficiente de esta feromona a partir de alcoholes de cinco átomos de carbono o menos.

15.34 Muestre por una serie de ecuaciones cómo podría preparar 3-metilpentano a partir de etanol y cualquier reactivo inorgánico necesario.

15.35 *a*) El isómero cis del 3-hexen-1-ol ($CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_2OH$) tiene el olor característico de las hojas verdes y el pasto. Sugiera una síntesis para este compuesto a partir de acetileno y cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

b) Uno de los compuestos responsables del olor característico de los jitomates maduros es el isómero cis de $CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH{=}O$. ¿Cómo podría preparar este compuesto?

15.36 R. B. Woodward fue uno de los químicos orgánicos destacados en la parte media del siglo XX. Conocido sobre todo por sus logros en la síntesis de productos naturales complejos, se le concedió el premio Nobel de Química en 1965. Ingresó al Instituto Tecnológico de Massachusetts como estudiante de primer curso universitario a los 16 años de edad en 1933 y cuatro años después obtuvo su doctorado. Mientras era estudiante llevó a cabo una síntesis de *estrona*, una hormona sexual femenina. Las primeras etapas de la síntesis de estrona de Woodward requirieron la conversión de *m*-metoxibenzaldehído en cianuro de *m*-metoxibencilo, lo cual se logró en tres pasos:

CH_3O–C_6H_4–$CH{=}O$ $\xrightarrow{\text{tres pasos}}$ CH_3O–C_6H_4–CH_2CN $\xrightarrow{\text{muchos pasos}}$ Estrona (CH_3, O, HO)

Estrona

Sugiera una secuencia razonable de tres pasos, mostrando todos los reactivos necesarios, para la preparación de cianuro de *m*-metoxibencilo a partir de *m*-metoxibenzaldehído.

15.37 Complete las siguientes series de ecuaciones escribiendo fórmulas estructurales para los compuestos de la A hasta la I:

a) Ciclopentadieno $\xrightarrow{HCl}$ C_5H_7Cl (Compuesto A) $\xrightarrow[H_2O]{NaHCO_3}$ C_5H_8O (Compuesto B) $\xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7}$ C_5H_6O (Compuesto C)

b) $H_2C{=}CHCH_2CH_2CH(OH)CH_3$ $\xrightarrow[\text{piridina}]{SOCl_2}$ $C_6H_{11}Cl$ (Compuesto D) $\xrightarrow[\text{2. Zn, } H_2O]{\text{1. } O_3}$ C_5H_9ClO (Compuesto E) $\xrightarrow{NaBH_4}$ $C_5H_{11}ClO$ (Compuesto F)

c) 1-Bromo-2-metilnaftaleno (Br, CH_3) $\xrightarrow[\text{peróxido de benzoílo, calor}]{NBS}$ Compuesto G $\xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ CaCO_3}$ Compuesto H $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{PCC}$ ($C_{11}H_7BrO$) Compuesto I

15.38 Cuando se permite que el 2-fenil-2-butanol repose en etanol que contiene unas cuantas gotas de ácido sulfúrico, se forma el siguiente éter:

$$C_6H_5C(CH_3)(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3CH_2OH} C_6H_5C(CH_3)(OCH_2CH_3)CH_2CH_3$$

Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción con base en la observación de que el éter producido a partir de alcohol ópticamente activo es racémico, y que puede demostrarse que los alquenos no son intermediarios en la reacción.

15.39 Los dioles vecinales experimentan una reacción llamada *rearreglo pinacólico* en medio ácido. La reacción toma su nombre del nombre común del reactivo en el siguiente ejemplo. Sugiera un mecanismo razonable.

$$H_3C{-}C(OH)(CH_3){-}C(OH)(CH_3){-}CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ H_2SO_4} H_3C{-}C({=}O){-}C(CH_3)_2{-}CH_3$$

15.40 Sugiera una prueba química que le permitiría distinguir entre los dos éteres monobencílicos del glicerol mostrados.

$C_6H_5CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$ — 1-*O*-Bencilglicerol

$HOCH_2CH(OCH_2C_6H_5)CH_2OH$ — 2-*O*-Bencilglicerol

15.41 Elija el enantiómero correcto del 2-butanol que le permitiría preparar (*R*)-2-butanoetiol por medio de un éster *p*-toluenosulfonato.

15.42 El aminoácido *cisteína* tiene la estructura mostrada a la derecha.

a) Se forma un segundo aminoácido que contiene azufre llamado *cistina* ($C_6H_{12}N_2O_4S_2$) cuando la cisteína experimenta una oxidación biológica. Sugiera una estructura razonable para la cistina.

b) Otra ruta metabólica convierte la cisteína en *ácido cisteinasulfínico* ($C_3H_7NO_4S$), luego en *ácido cisteico* ($C_3H_7NO_5S$). ¿Cuáles son las estructuras de estos dos compuestos?

$HSCH_2CH(NH_3^+)CO^-$ (con C=O)

Cisteína

15.43 Un diol ($C_8H_{18}O_2$) no reacciona con ácido peryódico. Su espectro de RMN de ^1H contiene tres singuletes a δ 1.2 (12 protones), 1.6 (4 protones) y 2.0 (2 protones). ¿Cuál es la estructura de este diol?

15.44 Identifique el compuesto $C_8H_{10}O$ con base en su espectro de RMN de ^1H (figura 15.6). El pico amplio a δ 2.1 desaparece cuando se agrega D_2O.

15.45 Identifique cada uno de los siguientes isómeros $C_4H_{10}O$ con base en sus espectros de RMN de ^{13}C:

a)	*b*)	*c*)
δ 31.2: CH_3	δ 10.0: CH_3	δ 18.9: CH_3, área 2
δ 68.9: C	δ 22.7: CH_3	δ 30.8: CH, área 1
	δ 32.0: CH_2	δ 69.4: CH_2, área 1
	δ 69.2: CH	

15.46 Un compuesto $C_3H_7ClO_2$ exhibió tres picos en su espectro de RMN de ^{13}C a δ 46.8 (CH_2), δ 63.5 (CH_2) y δ 72.0 (CH). ¿Cuál es la estructura de este compuesto?

15.47 Un compuesto $C_6H_{14}O$ tiene el espectro de RMN de ^{13}C mostrado en la figura 15.7 en la siguiente página. Su espectro de masas tiene un pico prominente en *m*/*z* 31. Sugiera una estructura razonable para este compuesto.

15.48 En este capítulo se ha descrito la reacción de los reactivos de organolitio y de Grignard con óxido de etileno. ¿Qué sucede cuando los dos carbonos de un anillo de epóxido no son sustituidos en forma equivalente? Se forma un producto diferente en cada una de las siguientes reacciones. Identifique el producto en cada caso a partir de sus espectros de RMN de ^1H en la figura 15.8 y sugiera una explicación para la regioselectividad observada.

C_6H_5Li + $H_2C—CHCH_3$ (epóxido, O) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}}$ Compuesto A: $C_9H_{12}O$

CH_3Li + $H_2C—C(C_6H_5)H$ (epóxido, O) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}}$ Compuesto B: $C_9H_{12}O$

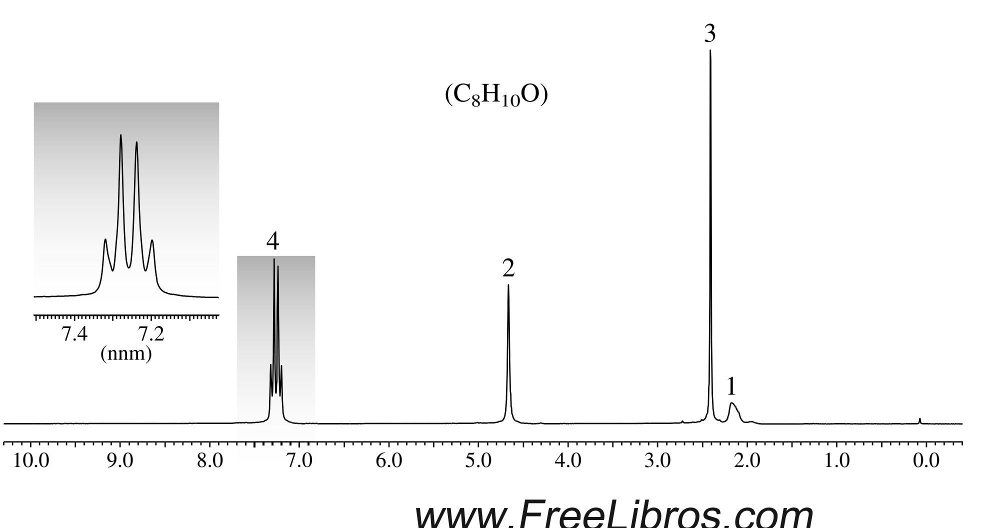


FIGURA 15.6 El espectro de RMN de ^1H a 200 MHz de un compuesto $C_8H_{10}O$ (problema 15.44).

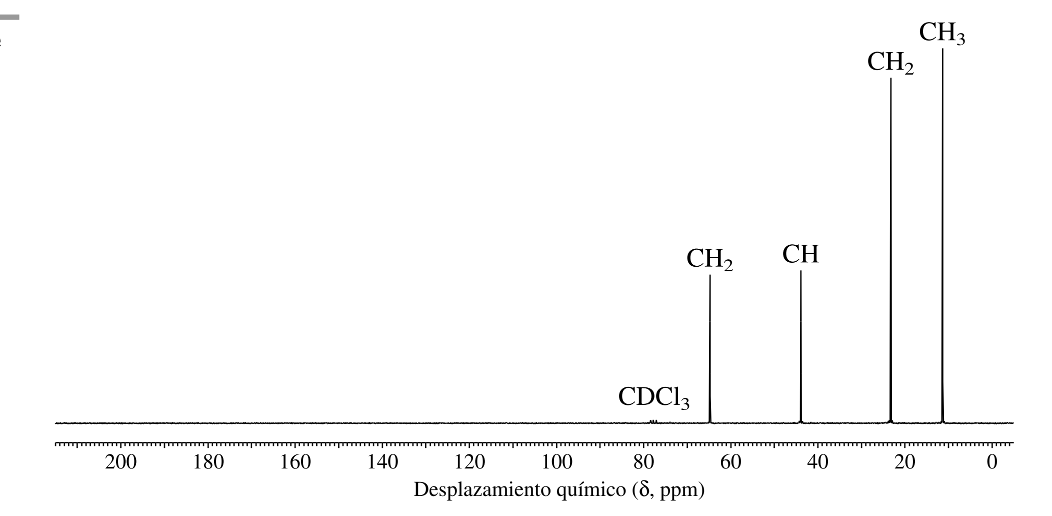
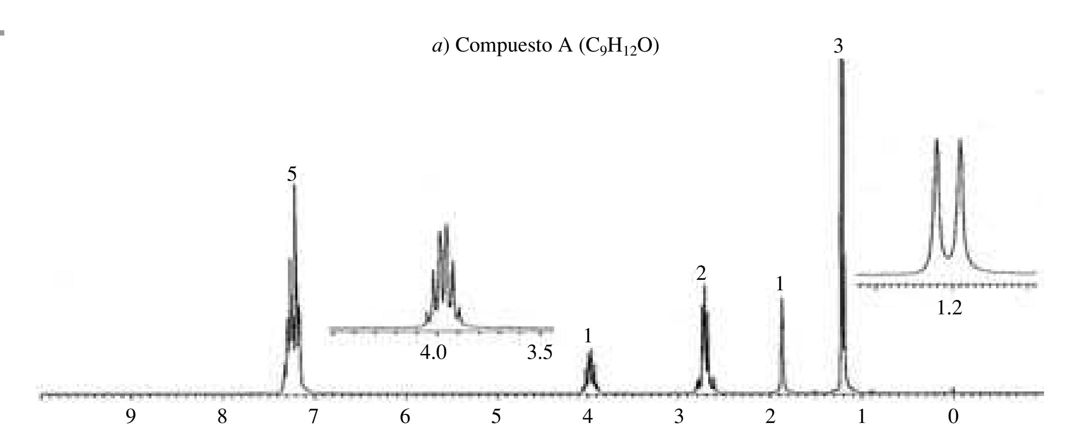


FIGURA 15.7 El espectro de RMN de ^{13}C del compuesto $C_6H_{14}O$ (problema 15.47).



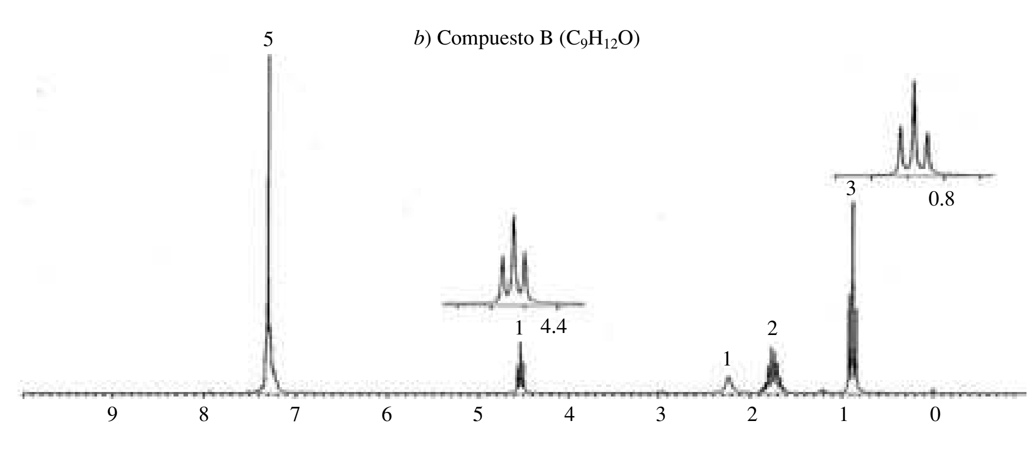
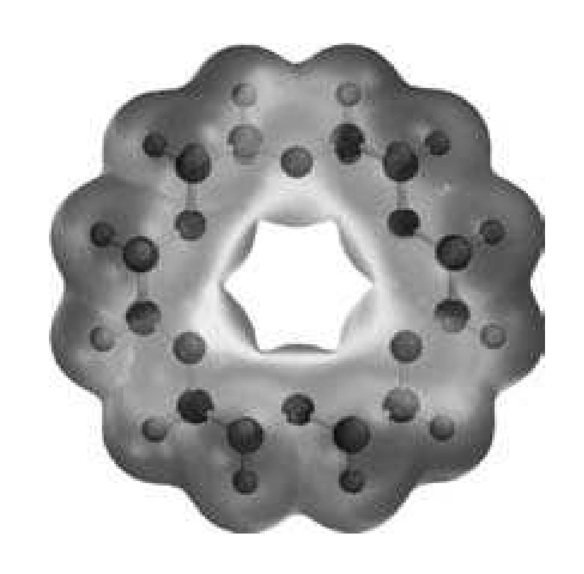


FIGURA 15.8 Los espectros de RMN de ^{1}H a 200 MHz de los compuestos formados por la reacción de *a*) fenil-litio con 1,2-epoxipropano y *b*) metil-litio con óxido de estireno.



Éteres, epóxidos y sulfuros

Esbozo del capítulo

16.1 NOMENCLATURA DE LOS ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS 675
16.2 ESTRUCTURA Y ENLACE EN ÉTERES Y EPÓXIDOS 677
16.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ÉTERES 677
16.4 ÉTERES CORONA 679
■ *Antibióticos poliéteres* 681
16.5 PREPARACIÓN DE ÉTERES 682
16.6 SÍNTESIS DE WILLIAMSON PARA ÉTERES 682
16.7 REACCIONES DE ÉTERES: REPASO Y PERSPECTIVA 684
16.8 RUPTURA DE ÉTERES CATALIZADA POR ÁCIDOS 685
16.9 PREPARACIÓN DE EPÓXIDOS: REPASO Y PERSPECTIVA 686
16.10 CONVERSIÓN DE HALOHIDRINAS VECINALES EN EPÓXIDOS 687
16.11 REACCIONES DE EPÓXIDOS: REPASO Y PERSPECTIVA 689
16.12 APERTURA NUCLEOFÍLICA DEL ANILLO DE EPÓXIDOS 690
16.13 APERTURA DEL ANILLO DE EPÓXIDOS CATALIZADA POR ÁCIDOS 692
16.14 EPÓXIDOS EN PROCESOS BIOLÓGICOS 695
16.15 PREPARACIÓN DE SULFUROS 695
16.16 OXIDACIÓN DE SULFUROS: SULFÓXIDOS Y SULFONAS 696

CAPÍTULO 16

16.17 ALQUILACIÓN DE SULFUROS: SALES DE SULFONIO 697
16.18 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS 698
16.19 RESUMEN 701
PROBLEMAS 705

Mecanismos

16.1 Ruptura de éteres con halogenuros de hidrógeno 686
16.2 Apertura nucleofílica del anillo de un epóxido 691
16.3 Apertura del anillo del óxido de etileno catalizada por ácidos 693
16.4 Sustitución nucleofílica del trifosfato de adenosina (ATP) por metionina 698

A diferencia de los alcoholes, con su rica reactividad química, los **éteres** (compuestos que contienen una unidad C—O—C) intervienen, relativamente, en pocas reacciones químicas. Como usted vio al describir los reactivos de Grignard en el capítulo 14, y las reducciones con hidruro de litio y aluminio en el capítulo 15, esta falta de reactividad de los éteres los hace valiosos como disolventes en varias transformaciones importantes para la síntesis. En el presente capítulo usted aprenderá las condiciones en las que un enlace de éter actúa como grupo funcional y también la forma en que se preparan estos compuestos. En contraste con la mayoría de los éteres, los **epóxidos** (compuestos en los que la unidad C—O—C forma un anillo de tres miembros) son sustancias muy reactivas. Para comprender la preparación y las propiedades de los epóxidos son importantes los principios de la sustitución nucleofílica.

Los **sulfuros** (RSR′) son los análogos sulfurados de los éteres. Igual que en el capítulo anterior, cuando se vio que las propiedades de los tioles (RSH) son distintas de las de los alcoholes, en este capítulo se describirán las diferencias entre sulfuros y éteres.

16.1 NOMENCLATURA DE LOS ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS

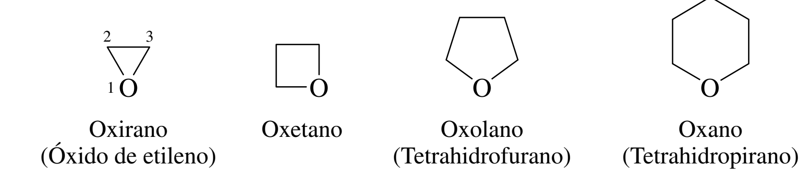
En la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, el nombre de los éteres se asigna como *alcoxi* derivados de los alcanos. Los nombres de los éteres como clase funcional de la IUPAC se derivan poniendo primero la palabra *éter* y después mencionando los dos grupos alquilo de la estructura general ROR′, en orden alfabético como palabras separadas, y el último grupo, con la terminación *ílico*.* Cuando ambos grupos alquilo son iguales, el prefijo *di-* antecede al nombre del grupo alquilo con la terminación *ílico*.

* En español se ha generalizado la siguiente costumbre: seguir la regla mencionada en el texto sólo con los éteres simples (como "éter dietílico" o "éter dimetílico"). Con casi todos los demás éteres se ponen primero los dos grupos alquilo y se termina con la palabra "éter" (como el "3-cloropropil etil éter" mencionado al inicio de la sección 16.1). Es una traducción directa de los idiomas anglosajones. Lo mismo sucede con los sulfuros, sulfóxidos, etcétera.

	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	$CH_3CH_2OCH_3$	$CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_2Cl$
Nomenclatura sustitutiva de la IUPAC:	Etoxietano	Metoxietano	3-Cloro-1-etoxipropano
Nomenclatura de clase funcional de la IUPAC:	Éter dietílico	Éter etil metílico	Éter 3-cloropropil etílico

Se dice que los éteres son **simétricos** o **asimétricos**, dependiendo de si los dos grupos enlazados con el oxígeno son iguales o distintos. Los éteres asimétricos también son llamados **éteres mixtos**. El éter dietílico es un éter simétrico, y el éter etil metílico es un éter asimétrico.

Los éteres cíclicos tienen el oxígeno como parte de su anillo; son *compuestos heterocíclicos* (sección 3.15). Algunos tienen nombres específicos de la IUPAC.



Oxirano (Óxido de etileno) — Oxetano — Oxolano (Tetrahidrofurano) — Oxano (Tetrahidropirano)

En cada caso, el anillo se numera comenzando en el oxígeno. Las reglas de la IUPAC también permiten que el oxirano (sin sustituyentes) se llame *óxido de etileno*. Los nombres *tetrahidrofurano* y *tetrahidropirano* son sinónimos aceptables del oxolano y el oxano, respectivamente.

PROBLEMA 16.1

Se sospecha que cada uno de los éteres siguientes es un *mutágeno*, lo cual quiere decir que puede inducir mutaciones en las células. Escriba la estructura de cada uno de ellos.

a) Éter clorometil metílico

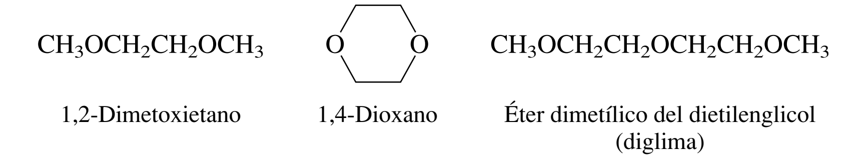
b) 2-(Clorometil)oxirano (llamado también epiclorhidrina)

c) 3,4-epoxi-1-buteno (2-viniloxirano)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El éter clorometil metílico tiene un grupo clorometilo ($ClCH_2$—) y un grupo metilo (H_3C—) unidos al oxígeno. Su estructura es $ClCH_2OCH_3$.

Recuerde, de la sección 6.19, que en la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC se pueden nombrar los epóxidos como *-epoxi* derivados de los alcanos.

Muchas sustancias tienen más de un enlace éter. Dos de ellas, que con frecuencia se usan como disolventes, son los *diéteres* 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano. También la diglima, un disolvente de uso común, es un *triéter*.

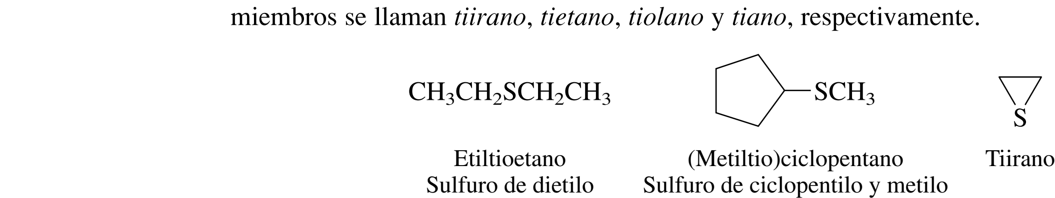


1,2-Dimetoxietano — 1,4-Dioxano — Éter dimetílico del dietilenglicol (diglima)

Las moléculas que contienen varias funciones éter se llaman *poliéteres*. Los poliéteres tienen algunas propiedades novedosas, que se verán en la sección 16.4.

Los análogos con azufre (RS—) de los grupos alcoxi se llaman grupos *alquiltio*. Los primeros dos de los siguientes ejemplos ilustran el uso de los prefijos alquiltio en la nomenclatura sustitutiva de los sulfuros. Por clase funcional, los nombres de la IUPAC para los sulfuros comienzan con la palabra *sulfuro* seguida por la preposición *de* y a continuación se pone el nombre de los dos grupos unidos al azufre, como palabras separadas, en orden alfabético. Los heterociclos con azufre tienen nombres análogos a sus parientes oxigenados, pero *ox*- se reemplaza con *ti*-. Así, los heterociclos sulfurados que contienen anillos de tres, cuatro, cinco y seis miembros se llaman *tiirano*, *tietano*, *tiolano* y *tiano*, respectivamente.

De manera informal, a los sulfuros a veces se les llama *tioéteres*; pero este término no es parte de la nomenclatura sistemática de la IUPAC.



Etiltioetano Sulfuro de dietilo — (Metiltio)ciclopentano Sulfuro de ciclopentilo y metilo — Tiirano

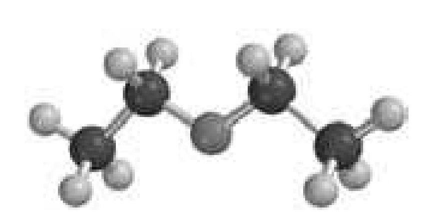
16.2 ESTRUCTURA Y ENLACE EN ÉTERES Y EPÓXIDOS

Se comprende con facilidad el enlace en los éteres si se comparan con el agua y los alcoholes. La tensión de van der Waals en los grupos alquilo hace que el ángulo de enlace en el oxígeno sea mayor en los éteres que en los alcoholes, y mayor en los alcoholes que en el agua. Un ejemplo extremo es el éter di-*ter*-butílico, donde el impedimento estérico entre los grupos *ter*-butilo es el causante de un aumento dramático del ángulo de enlace C—O—C.

Agua	Metanol	Éter dimetílico	Éter di-*ter*-butílico
H–O–H, 105°	H–O–CH_3, 108.5°	CH_3–O–CH_3, 112°	$(CH_3)_3C$–O–$C(CH_3)_3$, 132°

Las distancias típicas del enlace carbono-oxígeno en los éteres son parecidas a las de los alcoholes (≈142 pm) y son menores que las distancias en el enlace carbono-carbono de los alcanos (≈153 pm).

Un oxígeno de éter afecta la conformación de una molécula en forma muy parecida a como lo hace una unidad CH_2. La conformación más estable del éter dietílico es la conformación anti, totalmente escalonada. El tetrahidropirano es más estable en la conformación de silla, hecho que tiene consecuencias importantes en las estructuras de muchos carbohidratos.



Conformación anti del éter dietílico



Conformación de silla del tetrahidropirano

La incorporación de un átomo de oxígeno en un anillo de tres miembros requiere que su ángulo de enlace se distorsione mucho respecto al valor tetraédrico normal. Por ejemplo, en el óxido de etileno, el ángulo de enlace en el oxígeno es de 61.5°.

H_2C—CH_2 (enlace C—C: 147 pm; enlace C—O: 144 pm), con O formando el anillo

C—O—C ángulo 61.5°

C—C—O ángulo 59.2°

Por esta razón los epóxidos, como los ciclopropanos, tienen una tensión angular importante. Tienden a participar en reacciones que abren el anillo de tres miembros, rompiendo uno de los enlaces carbono-oxígeno.

PROBLEMA 16.2

Se han medido los calores de combustión del 1,2-epoxibutano (2-etiloxirano) y del tetrahidrofurano: uno es 2 499 kJ/mol y el otro, 2 546 kJ/mol. Asigne los calores de combustión a los compuestos correspondientes.

16.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ÉTERES

En la tabla 16.1 se comparan las propiedades físicas del éter dietílico con las de un alcano (pentano) y un alcohol (1-butanol) de tamaño y forma parecidos. Con respecto al punto de ebullición, el éter dietílico se parece más al pentano que al 1-butanol. Con respecto al momento dipolar y a la solubilidad en agua, sucede lo contrario.

TABLA 16.1 Propiedades físicas del éter dietílico, el pentano y el 1-butanol

	Compuesto	Momento dipolar, D	Punto de ebullición, °C	Solubilidad en agua, g/100 ml
Éter dietílico	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	1.2	35	7.5
Pentano	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	0	36	≈0
1-Butanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	1.7	117	9

Como ya se ha visto, los alcoholes tienen puntos de ebullición anormalmente altos, debido al puente de hidrógeno entre los grupos —OH.

$\delta-$ Ö: - - - H—Ö: $\delta+$ H

Puente de hidrógeno intermolecular del 1-butanol

Como no tienen grupos —OH, los éteres se parecen a los alcanos en que las fuerzas de dispersión son los factores más importantes en las atracciones moleculares. Aunque los éteres tienen momentos dipolares apreciables, el hecho de que sus puntos de ebullición sean más cercanos a los alcanos que a los alcoholes indica que las fuerzas de atracción dipolo-dipolo tienen menor importancia.

Por otra parte, los éteres tienen un oxígeno polarizado negativamente que puede formar un puente de hidrógeno con un protón del —OH del agua.

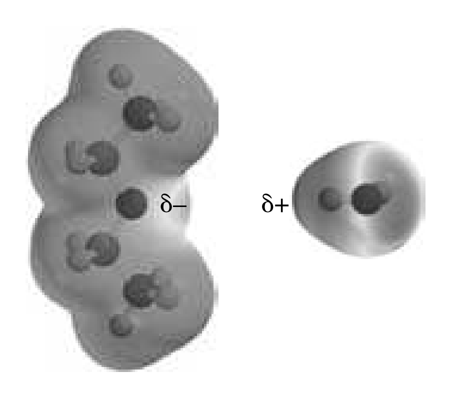
$\delta-$:O: - - - H—Ö: $\delta+$ H

Puente de hidrógeno entre el éter dietílico y el agua

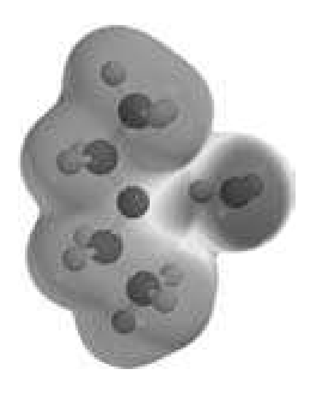
Estos puentes de hidrógeno hacen que los éteres se disuelvan en agua aproximadamente en la misma cantidad que los alcoholes de forma y tamaño parecidos. Los alcanos no pueden formar puentes de hidrógeno con el agua. La figura 16.1 muestra los mapas de potencial electrostático del éter dietílico, el agua y el complejo entre ellos, cuando forman puentes de hidrógeno.

PROBLEMA 16.3

De los dos compuestos ciclopentano y tetrahidrofurano, uno tiene un punto de ebullición de 49°C y es insoluble en agua; el otro tiene un punto de ebullición de 65°C y es miscible con agua en todas proporciones. Indique la correspondencia con el compuesto adecuado. ¿En qué propiedad de qué compuesto son importantes los puentes de hidrógeno? Haga un esquema del puente de hidrógeno.



a) Éter dietílico y agua, como moléculas separadas



b) Complejo unido por puente de hidrógeno

FIGURA 16.1 El puente de hidrógeno entre el éter dietílico y el agua es resultado de las fuerzas de atracción entre el oxígeno del éter dietílico, polarizado negativamente, y el hidrógeno del agua, polarizado positivamente. Los intervalos de colores de los tres mapas de potencial electrostático son iguales. (Vea sección a color, p. C-11.)

16.4 ÉTERES CORONA

Sus enlaces carbono-oxígeno polares y la presencia de pares de electrones no compartidos en el oxígeno, contribuyen a la capacidad que tienen los éteres de formar complejos ácido de Lewis/base de Lewis con los iones metálicos.

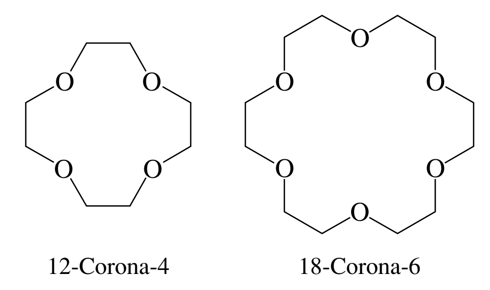
$$R_2\ddot{O}: \; + \; M^+ \rightleftharpoons R_2\overset{+}{\ddot{O}}—M$$

Éter (base de Lewis) | Ion metálico (ácido de Lewis) | Complejo de éter-ion metálico

La fuerza de este enlace depende de la clase de éter. Los éteres simples forman complejos relativamente débiles con los iones metálicos, pero Charles J. Pedersen, de Du Pont, descubrió que ciertos *poliéteres* forman complejos mucho más estables con los iones metálicos que los éteres simples.

Pedersen recibió el premio Nobel de Química en 1987.

Pedersen preparó una serie de *poliéteres macrocíclicos*, que son compuestos cíclicos que contienen cuatro o más oxígenos en un anillo de 12 o más átomos. Los llamó **éteres corona** porque eso parecen sus modelos moleculares. La nomenclatura sistemática de los éteres corona es algo tediosa, por lo que Pedersen inventó una descripción abreviada, donde la palabra *corona* es antecedida de la cantidad total de átomos en el anillo, y es seguida de la cantidad de átomos de oxígeno.



12-Corona-4 y 18-corona-6 son, respectivamente, el tetrámero y el hexámero cíclicos de unidades —OCH_2CH_2—; son poliéteres basados en el etilenglicol ($HOCH_2CH_2OH$), que es el alcohol precursor.

PROBLEMA 16.4

¿Qué compuesto orgánico, antes mencionado en este capítulo, es dímero cíclico de las unidades —OCH_2CH_2—?

Las propiedades de los éteres corona para formar complejos con iones metálicos se manifiestan con claridad en sus efectos sobre la solubilidad y la reactividad de los compuestos iónicos en medios no polares. El fluoruro de potasio (KF) es iónico y prácticamente insoluble en

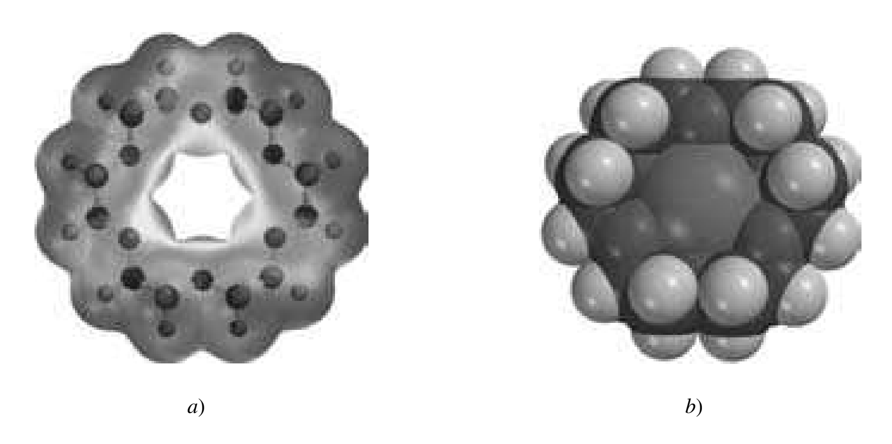


FIGURA 16.2 *a*) Mapa de potencial electrostático de 18-corona-6. La región de máxima densidad electrónica (rojo) está asociada con los oxígenos polarizados negativamente y sus pares electrónicos solitarios. La periferia (azul) del éter corona es relativamente no polar (semejante a un hidrocarburo) y hace que la molécula sea soluble en disolventes no polares como benceno. *b*) Modelo espacial del complejo formado entre 18-corona-6 y el ion potasio (K^+). Este ion ocupa el espacio en la cavidad del éter corona, donde se une con los oxígenos mediante una interacción ácido de Lewis/base de Lewis. (Vea sección a color, p. C-11.)

benceno puro, pero se disuelve en presencia de 18-corona-6. Esto se debe a la distribución electrónica del éter, que se ve en la figura 16.2*a*. La superficie del potencial electrostático consiste, en esencia, en dos regiones: una interior rica en electrones, asociada con los oxígenos, y una exterior parecida a los hidrocarburos, asociada con los grupos CH_2. Cuando se agrega KF a una solución de 18-corona-6 en benceno, el ion potasio (K^+) interacciona con los oxígenos del éter corona y forma un complejo ácido de Lewis/base de Lewis. Como puede ver en el modelo espacial de este complejo (figura 16.2*b*), el K^+ tiene 266 pm de diámetro y ocupa cómodamente la cavidad interna del 18-corona-6, con 260 a 320 pm de diámetro. Los grupos no polares CH_2 dominan la superficie externa del complejo, enmascaran su interior polar y permiten que el complejo se disuelva en disolventes no polares. Cada K^+ que penetra en el benceno lleva consigo un ion fluoruro, y resulta una solución que contiene iones potasio formando un complejo muy fuerte, y iones fluoruro relativamente no solvatados.

$$\text{18-Corona-6} + K^+F^- \xrightleftharpoons{\text{benceno}} [\text{18-corona-6}\cdot K^+]\; F^-$$

18-Corona-6 — Fluoruro de potasio (sólido) — Complejo de 18-corona-6/fluoruro de potasio (en solución)

En disolventes como agua y alcoholes, el ion fluoruro se solvata fuertemente por las fuerzas ion-dipolo, y no es muy básico ni muy nucleofílico. Por otra parte, los iones fluoruro mal solvatados o "desnudos", presentes cuando se disuelve el fluoruro de potasio en benceno en presencia de un éter corona, pueden expresar mejor su reactividad aniónica. Así, los halogenuros de alquilo reaccionan con el fluoruro de potasio en benceno con 18-corona-6 y con ello se cuenta con un método para preparar fluoruros de alquilo, que de otro modo serían difíciles de obtener. No se observa reacción en ausencia del éter corona.

La reacción procede en la dirección indicada, porque un enlace C—F es mucho más fuerte que un enlace C—Br.

$$CH_3(CH_2)_6CH_2Br \xrightarrow[\text{18-corona-6}]{\text{KF, benceno, 90°C}} CH_3(CH_2)_6CH_2F$$

1-Bromooctano — 1-Fluorooctano (92%)

Antibióticos poliéteres

Una forma de investigación de las empresas farmacéuticas para nuevos fármacos es haciendo crecer colonias de microorganismos en caldos nutrientes y determinando las sustancias producidas con su actividad biológica. Este método ha producido miles de sustancias antibióticas, de las cuales cientos han llegado a ser fármacos efectivos. Los antibióticos son, por definición, tóxicos (*anti* = "contra"; *bios* = "vida"); la meta es encontrar sustancias que sean más tóxicas para los organismos infecciosos que para sus huéspedes humanos.

Desde 1950 se han descubierto varios **antibióticos poliéteres** usando tecnologías de fermentación. Se caracterizan por la presencia de varias unidades estructurales de éter cíclico, como se ilustra para el caso de la *monensina* en la figura 16.3*a*. La monensina y otros poliéteres naturales se parecen a los éteres corona por su capacidad de formar complejos estables con iones metálicos. En la figura 16.3*b* se muestra la estructura de la sal de sodio de la monensina, y se puede ver en ella que cuatro oxígenos de éter y dos grupos hidroxilo rodean a un ion sodio. Los grupos alquilo se orientan hacia el exterior del complejo y los oxígenos polares y el ion metálico están en el interior. La superficie del complejo, semejante a los hidrocarburos, le permite llevar al ion sodio a través del interior de una membrana celular, semejante a los hidrocarburos. Esto interrumpe el equilibrio normal de los iones sodio dentro de la célula, e interfiere con procesos importantes de la respiración celular. Se agregan pequeñas cantidades de monensina a alimentos avícolas para matar los parásitos que viven en los intestinos de los pollos. Los compuestos como la monensina y los éteres corona, que afectan el transporte de iones metálicos se llaman **ionóforos** ("portadores de iones").

a)

b)

FIGURA 16.3 *a*) Estructura de la monensina. *b*) Estructura de la sal de sodio de la monensina, mostrando la coordinación del Na^+ (al centro) con los seis oxígenos que lo rodean. Se han omitido los átomos de hidrógeno para que el modelo tenga más claridad.

Se ha aprovechado la catálisis con éteres corona para aumentar la velocidad de muchas reacciones orgánicas que implican aniones como reactivos. Sin embargo, de igual importancia es la mayor comprensión que han permitido los estudios de catálisis con éteres corona, para el conocimiento de los procesos biológicos en los que los iones metálicos, incluyendo Na^+ y K^+ son transportados a través del interior no polar de las membranas celulares.

16.5 PREPARACIÓN DE ÉTERES

El mecanismo de la formación del éter dietílico a partir de etanol, bajo condiciones de catálisis con ácido, se mostró en el mecanismo 15.2.

Debido a que son de uso constante como disolventes, muchos éteres dialquílicos simples se encuentran comercialmente. Por ejemplo, los éteres dietílico y dibutílico se preparan por condensación de los alcoholes correspondientes, catalizada por ácido, como se describió en la sección 15.7.

$$\underset{\text{1-Butanol}}{2CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightarrow[130°C]{H_2SO_4} \underset{\text{Éter dibutílico (60\%)}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_3} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

En general, este método se limita a la preparación de éteres simétricos, en los que los dos grupos alquilo son primarios. Sin embargo, el alcohol isopropílico se consigue con facilidad a bajo costo, y con rendimientos suficientemente altos de éter diisopropílico como para justificar la fabricación del $(CH_3)_2CHOCH(CH_3)_2$ con este método, a escala industrial.

A veces se usa la adición de alcoholes a alquenos, catalizada por ácido. En realidad, antes de que se restringiera su uso como aditivo de gasolinas, se prepararon miles de millones de libras de éter metil *ter*-butílico (MTBE, del inglés *methyl tert-butyl ether*) con la reacción:

Con frecuencia, al éter *ter*-butil metílico se le llama MTBE, por su nombre incorrecto en inglés "methyl *tert*-butyl ether". Recuerde que los prefijos en cursivas no se toman en cuenta al alfabetizar, y que *ter*-butil es primero que metil.

$$\underset{\text{2-Metilpropeno}}{(CH_3)_2C{=}CH_2} + \underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} \xrightarrow{H^+} \underset{\text{Éter } ter\text{-butil metílico}}{(CH_3)_3COCH_3}$$

Con pequeñas cantidades de éter metil *ter*-butílico se aumenta el octanaje de las gasolinas. Antes de que los asuntos ambientales establecieran límites a su uso, la demanda de MTBE superaba su oferta.

PROBLEMA 16.5

Proponga un mecanismo razonable para la formación del éter metil *ter*-butílico, de acuerdo con la reacción anterior.

En la siguiente sección se describe un método versátil para preparar éteres simétricos o asimétricos, basado en reacciones S_N2 de halogenuros de alquilo.

16.6 SÍNTESIS DE WILLIAMSON PARA ÉTERES

El nombre de la reacción se debe a Alexander Williamson, químico inglés, quien la usó para preparar éter dietílico en 1850.

Un método ya antiguo para preparar éteres es la **síntesis de Williamson**. La sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo con un alcóxido produce el enlace carbono-oxígeno de un éter:

$$\underset{\text{Ion alcóxido}}{R\ddot{O}:^-} + \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R'{-}\ddot{X}:} \xrightarrow{S_N2} \underset{\text{Éter}}{R\ddot{O}R'} + \underset{\text{Ion halogenuro}}{:\ddot{X}:^-}$$

La preparación de éteres por síntesis de Williamson es más eficaz con los halogenuros de metilo y de alquilo primario.

$$\underset{\text{Butóxido de sodio}}{CH_3CH_2CH_2CH_2ONa} + \underset{\text{Yodoetano}}{CH_3CH_2I} \longrightarrow \underset{\text{Éter butil etílico (71\%)}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3} + \underset{\text{Yoduro de sodio}}{NaI}$$

PROBLEMA 16.6

Escriba ecuaciones que describan dos formas distintas de preparar éter bencil etílico, por síntesis de Williamson.

• el análisis retrosintético indica dos rutas:

$C_6H_5-CH_2OCH_2CH_3 \Rightarrow C_6H_5-CH_2X + :\ddot{O}^-CH_2CH_3$

$\Downarrow$

$C_6H_5-CH_2-\ddot{O}:^- + XCH_2CH_3$

• suponiendo que los iones alcóxido se derivan de alcóxidos de sodio, y que los halogenuros de alquilo son bromuros:

$C_6H_5-CH_2ONa + CH_3CH_2Br \longrightarrow C_6H_5-CH_2OCH_2CH_3 + NaBr$

y

$C_6H_5-CH_2Br + NaOCH_2CH_3 \longrightarrow C_6H_5-CH_2OCH_2CH_3 + NaBr$

Los *halogenuros de alquilo* secundarios y terciarios no son adecuados, porque reaccionan con las bases alcóxido por eliminación E2, más que por sustitución S_N2. Es mucho menos importante el que la *base alcóxido* sea primaria, secundaria o terciaria, que la naturaleza del halogenuro de alquilo. Así, el éter bencil isopropílico se prepara, con alto rendimiento, a partir del cloruro de bencilo, que es un cloruro primario incapaz de sufrir eliminación, e isopropóxido de sodio:

$$(CH_3)_2CHONa + C_6H_5-CH_2Cl \longrightarrow (CH_3)_2CHOCH_2-C_6H_5 + NaCl$$

Isopropóxido de sodio; Cloruro de bencilo; Éter bencil isopropílico (84%); Cloruro de sodio

La ruta sintética alternativa, con la sal de sodio del alcohol bencílico y un halogenuro de isopropilo, sería mucho menos efectiva por la competencia con la eliminación, ya que el halogenuro de alquilo está más impedido estéricamente.

PROBLEMA 16.7

Sólo hay una combinación de halogenuro de alquilo y alcóxido que es adecuada para preparar cada uno de los éteres siguientes por síntesis de Williamson. ¿Cuál es la combinación correcta en cada caso?

a) CH_3CH_2O—ciclopentilo

b) $H_2C{=}CHCH_2OCH(CH_3)_2$

c) $(CH_3)_3COCH_2C_6H_5$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El enlace éter del éter ciclopentil etílico contiene un carbono primario y uno secundario. Se debe seleccionar el halogenuro de alquilo correspondiente al grupo alquilo primario, dejando que el grupo alquilo secundario se produzca a partir del alcóxido nucleófilo.

$$\text{C}_5\text{H}_9\text{—ONa} + CH_3CH_2Br \xrightarrow{S_N2} \text{C}_5\text{H}_9\text{—}OCH_2CH_3$$

Ciclopentanolato de sodio | Bromuro de etilo | Éter ciclopentil etílico

La combinación alternativa, bromuro de ciclopentilo y etóxido de sodio, no es adecuada, porque la eliminación sería la reacción principal.

$$CH_3CH_2ONa + \text{C}_5\text{H}_9\text{—Br} \xrightarrow{E2} CH_3CH_2OH + \text{C}_5\text{H}_8$$

Etóxido de sodio | Bromuro de ciclopentilo | Ethanol | Ciclopenteno (productos principales)

Ambos reactivos en la síntesis de Williamson suelen obtenerse a partir de alcoholes. Los alcóxidos de sodio y potasio se preparan haciendo reaccionar un alcohol con el metal correspondiente, y los halogenuros de alquilo se obtienen, con más frecuencia, a partir de alcoholes, por reacción con un halogenuro de hidrógeno, cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo (secciones 4.7 a 4.13). De forma alternativa, también se pueden usar *p*-toluenosulfonatos de alquilo en lugar de halogenuros de alquilo. A su vez, los *p*-toluenosulfonatos de alquilo también se preparan a partir de alcoholes (sección 8.12).

16.7 REACCIONES DE ÉTERES: REPASO Y PERSPECTIVA

Hasta este punto no se ha visto alguna reacción de los éteres dialquílicos. En realidad, los éteres son uno de los grupos funcionales menos reactivos que se estudiarán. Es este bajo grado de reactividad, junto con la capacidad para disolver sustancias no polares, lo que hace que los éteres se usen con tanta frecuencia como disolventes cuando se hacen reacciones orgánicas. Sin embargo, la mayor parte de los éteres son materiales peligrosos y se deben adoptar precauciones para usarlos. El éter dietílico es extremadamente inflamable y por su gran volatilidad puede formar mezclas explosivas con el aire, con relativa rapidez. Nunca debe haber llamas encendidas en laboratorios cuando se esté usando éter dietílico. Otros éteres de bajo peso molecular también se deben considerar como riesgo de incendio.

PROBLEMA 16.8

Naturalmente, la combustión en aire es una propiedad química de los éteres que comparten muchos otros compuestos orgánicos. Escriba una ecuación química balanceada de la combustión completa del éter dietílico (en aire).

Los riesgos de trabajar con éter diisopropílico se describen en el *Journal of Chemical Education*, p. 469 (1963).

Otra propiedad peligrosa de los éteres es la facilidad con la que sufren oxidación en el aire y forman peróxidos explosivos. La oxidación del éter diisopropílico en aire se efectúa de acuerdo con la reacción

$$(CH_3)_2CHOCH(CH_3)_2 + O_2 \longrightarrow (CH_3)_2C(OOH)OCH(CH_3)_2$$

Éter diisopropílico | Oxígeno | Hidroperóxido del éter diisopropílico

La reacción sigue un mecanismo de radicales libres y forma como producto un hidroperóxido, compuesto del tipo ROOH. Los hidroperóxidos tienden a ser inestables y sensibles al choque. En reposo, forman los derivados peroxídicos que también tienden a la descomposición violenta. La oxidación con aire produce peróxidos en pocos días si los éteres se exponen al oxígeno atmosférico, aunque sea por breve tiempo. Por esta razón nunca se deben usar botellas viejas con éteres dialquílicos, y se debe tener extremo cuidado para desecharlas.

16.8 RUPTURA DE ÉTERES CATALIZADA POR ÁCIDOS

Así como se rompe el enlace carbono-oxígeno al reaccionar con halogenuros de hidrógeno, se rompe también el enlace éter:

$$\underset{\text{Alcohol}}{ROH} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{HX} \longrightarrow \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

$$\underset{\text{Éter}}{ROR'} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{HX} \longrightarrow \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Alcohol}}{R'OH}$$

En el caso normal, la ruptura de éteres se lleva a cabo bajo condiciones (exceso de halogenuro de hidrógeno, calor) que convierten el alcohol (formado como uno de los productos) en un halogenuro de alquilo. Así, en el caso típico, la reacción conduce a dos moléculas de halogenuro de alquilo:

$$\underset{\text{Éter}}{ROR'} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{2HX} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{Dos halogenuros de alquilo}}{RX + R'X} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

$$\underset{\text{Éter } sec\text{-butil metílico}}{CH_3CH(OCH_3)CH_2CH_3} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{HBr}} \underset{\text{2-Bromobutano (81\%)}}{CH_3CH(Br)CH_2CH_3} + \underset{\text{Bromometano}}{CH_3Br}$$

El orden de reactividad de los halogenuros de hidrógeno es HI > HBr >> HCl. El fluoruro de hidrógeno no reacciona.

PROBLEMA 16.9

Se dejó reaccionar una serie de éteres dialquílicos con bromuro de hidrógeno en exceso y se obtuvieron los siguientes resultados. Identifique el éter en cada caso.

a) Un éter produjo una mezcla de bromociclopentano y 1-bromobutano.

b) Otro éter sólo produjo bromuro de bencilo.

c) Un tercer éter produjo un mol de 1,5-dibromopentano por mol de éter.

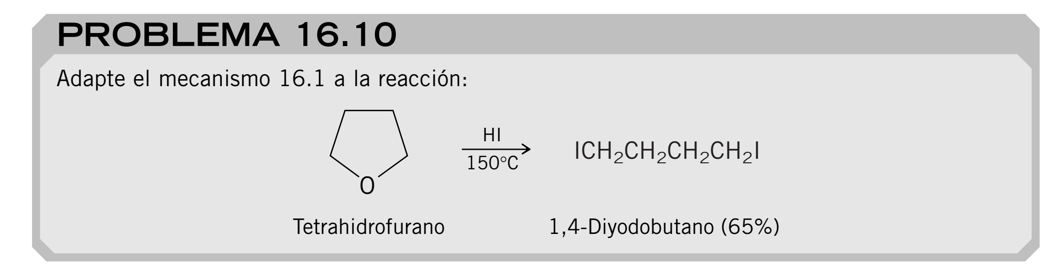
SOLUCIÓN MUESTRA *a*) En la reacción de éteres dialquílicos con bromuro de hidrógeno en exceso, cada grupo alquilo de la función éter se rompe y forma un bromuro de alquilo. Como los productos son 1-bromociclopentano y 1-bromobutano, el éter de partida debe ser éter butil ciclopentílico.

$$\underset{\text{Éter butil ciclopentílico}}{C_5H_9\text{—}OCH_2CH_2CH_2CH_3} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{HBr}} \underset{\text{Bromociclopentano}}{C_5H_9\text{—}Br} + \underset{\text{1-Bromobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br}$$

La ruptura del éter dietílico causada por el bromuro de hidrógeno se describe en el mecanismo 16.1. El paso clave es un ataque parecido a S_N2 del bromuro sobre un ion dialquiloxonio (paso 2).

PROBLEMA 16.10

Adapte el mecanismo 16.1 a la reacción:



MECANISMO 16.1 Ruptura de éteres con halogenuros de hidrógeno

Reacción general:

$$\underset{\text{Éter dietílico}}{CH_3CH_2OCH_2CH_3} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{HBr} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{Bromuro de etilo}}{2CH_3CH_2Br} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

Mecanismo:

Paso 1: Transferencia de protón al oxígeno del éter para formar un ion dialquiloxonio.

$$\underset{\text{Éter dietílico}}{(CH_3CH_2)_2\ddot{O}:} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{H-\ddot{Br}:} \underset{}{\overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Ion dietiloxonio}}{(CH_3CH_2)_2\overset{+}{O}-H} + \underset{\text{Ion bromuro}}{:\ddot{Br}:^-}$$

Paso 2: Ataque nucleofílico del anión halogenuro al carbono del ion dialquiloxonio. Este paso forma una molécula de halogenuro de alquilo y una molécula de alcohol.

$$\underset{\text{Ion bromuro}}{:\ddot{Br}:^-} + \underset{\text{Ion dietiloxonio}}{(CH_3CH_2)_2\overset{+}{O}-H} \xrightarrow{\text{lento}} \underset{\text{Bromuro de etilo}}{CH_3CH_2\ddot{Br}:} + \underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2\ddot{O}H}$$

Pasos 3 y 4: En estos dos pasos no interviene el éter. Corresponden a aquellos en los que el alcohol se convierte en un halogenuro de alquilo (secciones 4.8 a 4.12):

$$\underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2\ddot{O}H} + \underset{\text{Bromuro de hidrógeno}}{H-\ddot{Br}:} \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} CH_3CH_2-\overset{+}{O}H_2 \quad :\ddot{Br}:^- \xrightarrow{\text{lento}} \underset{\text{Bromuro de etilo}}{CH_3CH_2\ddot{Br}:} + \underset{\text{Agua}}{H_2\ddot{O}:}$$

Con los éteres mixtos del tipo ROR′, no es necesario examinar la cuestión acerca de cuál enlace carbono-oxígeno se rompe primero, dado el nivel de este texto.

16.9 PREPARACIÓN DE EPÓXIDOS: REPASO Y PERSPECTIVA

Hay dos métodos principales para preparar epóxidos:

1. Epoxidación de alquenos
2. Cierre de anillo de halohidrinas vecinales, promovido por bases

La epoxidación de alquenos con peroxiácidos fue descrita en la sección 6.19, y se representa con la ecuación general

$$\underset{\text{Alqueno}}{R_2C{=}CR_2} + \underset{\text{Peroxiácido}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OOH} \longrightarrow \underset{\text{Epóxido}}{R_2C\underset{O}{-}CR_2} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

La reacción es fácil de efectuar y los rendimientos suelen ser altos. La epoxidación es una adición syn estereoespecífica.

C_6H_5 H C=C H C_6H_5 + CH_3COOH (O) ⟶ C_6H_5 H H O C_6H_5 + CH_3COH (O)

(*E*)-1,2-Difenileteno — Ácido peroxiacético — *trans*-2,3-Difeniloxirano (78 a 83%) — Ácido acético

Los alcoholes alílicos se convierten en epóxidos por oxidación con hidroperóxido de *ter*-butilo en presencia de ciertos metales de transición. El aspecto más importante de esta reacción, que se llama *epoxidación de Sharpless*, es su alta enantioselectividad cuando se hace usando una combinación de hidroperóxido de *ter*-butilo, isopropóxido de titanio(IV) y tartrato de dietilo.

$(CH_3)_3COOH$ — Hidroperóxido de *ter*-butilo

$Ti[OCH(CH_3)_2]_4$ — Isopropóxido de titanio(IV)

CH_3CH_2O O HO H OCH_2CH_3 HO H O — (2*R*,3*R*)-Tartrato de dietilo

HO (*trans*-2-Hexen-1-ol) $\xrightarrow[\text{Ti[OCH(CH}_3)_2]_4,\ (2R,3R)\text{-tartrato de dietilo}]{(CH_3)_3COOH}$ HO O H H

trans-2-Hexen-1-ol

(2*S*,3*S*)-2,3-Epoxi-1-hexanol (78% de rendimiento; 98% de exceso enantiomérico)

Un producto intermediario en la reacción contiene enlaces Ti—O con el oxígeno del *ter*-butilperoxi [$(CH_3)_3COO$—], el oxígeno del alcohol alílico y con ambos oxígenos hidroxilo del tartrato de dietilo. Así, el oxígeno se transfiere al doble enlace del alcohol alílico, desde el grupo hidroperoxi, en un ambiente quiral, en forma enantioselectiva.

El valor de esta reacción fue reconocido con el premio Nobel de Química 2001, para K. Barry Sharpless, su creador. La epoxidación Sharpless de alcoholes alílicos se puede efectuar con cantidades catalíticas de isopropóxido de titanio(IV) y, como los dos enantiómeros del tartrato de dietilo se consiguen con facilidad, se puede aplicar a la síntesis de cualquier enantiómero del epoxi alcohol que se desee.

El trabajo de Sharpless en oxidación también incluyó métodos para la hidroxilación enantioselectiva de alquenos (sección 15.5).

PROBLEMA 16.11

¿Cuál sería la configuración absoluta del 2,3-epoxi-1-hexanol producido en la reacción anterior, si se usara (2*S*,3*S*)-tartrato de dietilo en lugar del (2*R*,3*R*)?

Más que una síntesis de laboratorio, la epoxidación Sharpless se ha adaptado para la preparación, en gran escala, de la hormona sexual (+)-disparlura, que se usa para controlar infestaciones de polilla, y de (*R*)-glicidol, intermediario en la síntesis de fármacos con actividad cardiovascular, llamados beta-bloqueadores.

En la sección siguiente se describe la preparación de epóxidos mediante el cierre de anillos de halohidrinas vecinales, promovida por bases. Como las halohidrinas vecinales suelen prepararse a partir de los alquenos (sección 6.18), ambos métodos, la epoxidación usando peroxiácidos y el cierre de anillo de halohidrinas, se basan en alquenos como materia prima para la preparación de epóxidos.

16.10 CONVERSIÓN DE HALOHIDRINAS VECINALES EN EPÓXIDOS

En la sección 6.18 se describió la formación de halohidrinas vecinales partiendo de alquenos. Las halohidrinas se convierten con facilidad en epóxidos, al tratarlas con una base:

$R_2C{=}CR_2 \xrightarrow[H_2O]{X_2} R_2C(OH){-}CR_2(X) \xrightarrow{HO^-}$ Epóxido ($R_2C{-}CR_2$ con puente O)

Alqueno — Halohidrina vecinal — Epóxido

La reacción con la base conduce al equilibrio de la función alcohol de la halohidrina con su alcóxido correspondiente:

$HO^- + $ Halohidrina vecinal $\rightleftharpoons H{-}O{-}H + $ alcóxido

Halohidrina vecinal

A continuación, en lo que equivale a una síntesis de Williamson *intermolecular*, el oxígeno del alcóxido ataca al carbono que tiene el grupo halogenuro saliente, y se forma un epóxido. Como en otras sustituciones nucleofílicas, el nucleófilo se aproxima al carbono por el lado contrario del enlace con el grupo saliente:

alcóxido $\longrightarrow$ Epóxido $+ X^-$

Epóxido

trans-2-Bromociclohexanol $\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$ 1,2-Epoxiciclohexano (81%) vía

trans-2-Bromociclohexanol — 1,2-Epoxiciclohexano (81%)

En general, la estereoespecificidad de este método es la misma que se observa en la oxidación de alquenos con peroxiácidos. Los sustituyentes que son cis entre sí en el alqueno siguen siendo cis en el epóxido. Esto se debe a que la formación de la bromohidrina implica una adición anti, y la reacción de sustitución nucleofílica intramolecular que sigue se lleva a cabo con inversión de la configuración en el carbono que tiene el grupo halogenuro saliente.

cis-2-Buteno $\xrightarrow{\text{adición anti}}$ bromohidrina $\xrightarrow{\text{inversión de la configuración}}$ *cis*-2,3-Epoxibutano

cis-2-Buteno — *cis*-2,3-Epoxibutano

trans-2-Buteno $\xrightarrow{\text{adición anti}}$ bromohidrina $\xrightarrow{\text{inversión de la configuración}}$ *trans*-2,3-Epoxibutano

trans-2-Buteno — *trans*-2,3-Epoxibutano

PROBLEMA 16.12

¿Es quiral alguno de los epóxidos que se forman en las reacciones anteriores? ¿Es ópticamente activo alguno de los epóxidos cuando se prepara a partir del alqueno mediante este método?

Más o menos 2×10^9 lb/año de 1,2-epoxipropano que se produce en Estados Unidos se usa como intermediario en la preparación de varios materiales poliméricos, incluyendo plásticos, espumas de poliuretano y resinas de poliéster. Una gran parte del 1,2-epoxipropano se fabrica a partir del propeno a través de su clorohidrina.

16.11 REACCIONES DE EPÓXIDOS: REPASO Y PERSPECTIVA

La propiedad química más notable de los epóxidos es su reactividad mucho mayor hacia los reactivos nucleofílicos, en comparación con la de los éteres simples. Los epóxidos reaccionan con facilidad con los nucleófilos bajo condiciones en las que otros éteres son inertes. Esta mayor reactividad es el resultado de la tensión angular de los epóxidos. Las reacciones que abren el anillo alivian esta tensión.

La tensión angular es la causa principal de la tensión en los epóxidos, pero también está presente la tensión de torsión que resulta del eclipsamiento de los enlaces en carbonos adyacentes. Ambas clases de tensión se alivian cuando sucede una apertura de anillo.

En la sección 15.4 se vio un ejemplo de apertura nucleofílica del anillo de los epóxidos, cuando se describió que la reacción de reactivos de Grignard con óxido de etileno es una ruta sintética para alcoholes primarios:

$$\underset{\text{Reactivo de Grignard}}{RMgX} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Cloruro de bencilmagnesio}}{C_6H_5CH_2MgCl} + \underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{—}CH_2} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} \underset{\text{3-Fenil-1-propanol (71\%)}}{C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH}$$

Otros nucleófilos distintos de los reactivos de Grignard también abren los anillos epóxido. Estas reacciones se efectúan de dos maneras distintas. La primera (sección 16.12) implica nucleófilos aniónicos en solución neutra o básica.

$$\underset{\text{Nucleófilo}}{Y:^-} + \underset{\text{Epóxido}}{R_2C\overset{O}{—}CR_2} \longrightarrow \underset{\text{Ion alcóxido}}{R_2C(Y)—CR_2(O:^-)} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Alcohol}}{R_2C(Y)—CR_2(OH)}$$

Estas reacciones suelen efectuarse con agua o alcoholes como disolventes, y el ion alcóxido intermediario se transforma rápidamente en alcohol, por transferencia de un protón.

La otra manera implica la catálisis ácida. En este caso el nucleófilo suele ser una molécula del disolvente.

$$HY: + \underset{\text{Epóxido}}{R_2C\overset{O}{—}CR_2} \xrightarrow{H^+} \underset{\text{Alcohol}}{R_2C(Y:)—CR_2(OH)}$$

La apertura del anillo de los epóxidos, catalizada con ácido, se describe en la sección 16.13.

Hay una diferencia importante en la regioquímica de las reacciones de apertura de anillos de epóxidos, que depende de las condiciones de reacción. Los epóxidos sustituidos asimétrica-

mente tienden a reaccionar con nucleófilos aniónicos en el carbono menos impedido del anillo. Sin embargo, en condiciones de catálisis ácida, se ataca al carbono más sustituido.

Los nucleófilos atacan aquí, cuando la reacción es catalizada por ácidos.

Los nucleófilos aniónicos atacan aquí.

Las reacciones de esta diferencia de regioselectividad se explicarán en la sección 16.13.

16.12 APERTURA NUCLEOFÍLICA DEL ANILLO DE EPÓXIDOS

El óxido de etileno es una sustancia muy reactiva. Reacciona rápida y exotérmicamente con los nucleófilos aniónicos para formar derivados 2-sustituidos del etanol, rompiendo el enlace carbono-oxígeno del anillo:

$$H_2C\text{—}CH_2 \text{ (O)} \xrightarrow[\text{etanol-agua, 0°C}]{KSCH_2CH_2CH_2CH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2SCH_2CH_2OH$$

Óxido de etileno — 2-(Butiltio)etanol (99%)

PROBLEMA 16.13

¿Cuál es el principal producto orgánico que se forma por la reacción del óxido de etileno con cada una de las siguientes sustancias?

a) Cianuro de sodio (NaCN) en etanol acuoso
b) Azida de sodio (NaN_3) en etanol acuoso
c) Hidróxido de sodio (NaOH) en agua
d) Fenil-litio (C_6H_5Li) en éter dietílico, seguido por adición de ácido sulfúrico diluido
e) 1-butinilsodio ($CH_3CH_2C{\equiv}CNa$) en amoníaco líquido

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El cianuro de sodio es una fuente del anión cianuro, que es nucleofílico. El ion cianuro ataca al óxido de etileno, abre el anillo y forma 2-cianoetanol:

$$H_2C\text{—}CH_2 \text{ (O)} \xrightarrow[\text{etanol-agua}]{NaCN} NCCH_2CH_2OH$$

Óxido de etileno — 2-Cianoetanol

La apertura nucleofílica del anillo de los epóxidos tiene muchas de las propiedades de una reacción S_N2. Se observa inversión de la configuración en el carbono en el que sucede la sustitución.

$$\xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaOCH_2CH_3}$$

1,2-Epoxiciclopentano — *trans*-2-Etoxiciclopentanol (67%)

H_3C, H, R, R, O, H, H_3C $\xrightarrow{NH_3,\ H_2O}$ CH_3, R, H, OH, H_2N, H, S, CH_3

(2*R*,3*R*)-2,3-Epoxibutano — (2*R*,3*S*)-3-Amino-2-butanol (70%)

Los epóxidos asimétricos son atacados en el carbono del anillo que está menos sustituido y menos impedido estéricamente:

H_3C, CH_3, H, O, CH_3 $\xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ CH_3O CH_3 / CH_3CHCCH_3 / OH

2,2,3-Trimetiloxirano — 2-Metil-3-metoxi-2-butanol (53%)

PROBLEMA 16.14

Dado el epóxido cuya configuración absoluta se muestra a continuación, decida cuál de los componentes, A a C, representa al producto de su reacción con metóxido de sodio en metanol.

4, 3, 5, CH_3, 2, 1, O

1,2-Epoxi-1-metilciclopentano

OCH_3, HO, CH_3 — Compuesto A

CH_3O, CH_3, OH — Compuesto B

CH_3, CH_3O, OH — Compuesto C

Las observaciones experimentales se combinan con los principios de la sustitución nucleofílica para proponer la apertura del anillo de epóxidos que se muestra en el mecanismo 16.2. El nucleófilo ataca al carbono menos impedido por el lado contrario al enlace carbono-oxígeno. La formación del enlace con el nucleófilo acompaña a la ruptura del enlace carbono-oxígeno y se alivia una parte considerable de la tensión del anillo de tres miembros al comenzar a abrirse en el estado de transición. El producto inicial de la sustitución nucleofílica es un anión alcóxido,

MECANISMO 16.2 Apertura nucleofílica del anillo de un epóxido

$^-Y:$ + R, $\ddot{O}:$ $\longrightarrow$ $Y^{\delta-}$ - - - R - - - $\ddot{O}:^{\delta-}$ $\longrightarrow$ Y, R, $\ddot{O}:^-$ $\longrightarrow$ Y, R, $\ddot{O}H$

Nucleófilo — Epóxido — Estado de transición — Ion alcóxido — Alcohol β-sustituido

que sustrae rápidamente un protón del disolvente y forma un alcohol β-sustituido como producto único.

La reacción de los reactivos de Grignard con los epóxidos es regioselectiva en el mismo sentido. El ataque sucede en el carbono menos sustituido del anillo.

$$\underset{\text{Bromuro de fenilmagnesio}}{C_6H_5MgBr} + \underset{\text{1,2-Epoxipropano}}{H_2C\overset{O}{\text{—}}CHCH_3} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} \underset{\text{1-Fenil-2-propanol (60\%)}}{C_6H_5CH_2CH(OH)CH_3}$$

Los epóxidos se reducen a alcoholes al tratarlos con hidruro de litio y aluminio. El hidruro se transfiere al carbono menos sustituido.

$$\underset{\text{1,2-Epoxidecano}}{H_2C\overset{O}{\text{—}}CH(CH_2)_7CH_3} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4} \underset{\text{2-Decanol (90\%)}}{CH_3CH(OH)(CH_2)_7CH_3}$$

La epoxidación de un alqueno, seguida por reducción del epóxido resultante con hidruro de litio y aluminio, forma el mismo alcohol que se hubiera obtenido por la hidratación del alqueno catalizada por ácido (sección 6.10).

16.13 APERTURA DEL ANILLO DE EPÓXIDOS CATALIZADA POR ÁCIDOS

Como acaba de ver, la apertura nucleofílica del anillo del óxido de etileno produce derivados 2-sustituidos del etanol. Esas reacciones implicaron el ataque nucleofílico al carbono del anillo, bajo condiciones neutras o básicas. Otras aperturas nucleofílicas del anillo de los epóxidos, de igual modo, forman derivados 2-sustituidos del etanol, pero interviene un ácido, como reactivo o como catalizador.

$$\underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{\text{—}}CH_2} \xrightarrow[10°C]{HBr} \underset{\text{2-Bromoetanol (87 a 92\%)}}{BrCH_2CH_2OH}$$

$$\underset{\text{Óxido de etileno}}{H_2C\overset{O}{\text{—}}CH_2} \xrightarrow[H_2SO_4,\ 25°C]{CH_3CH_2OH} \underset{\text{2-Etoxietanol (85\%)}}{CH_3CH_2OCH_2CH_2OH}$$

Un tercer ejemplo es la preparación industrial del etilenglicol ($HOCH_2CH_2OH$) por hidrólisis del óxido de etileno en ácido sulfúrico diluido. Esta reacción, y su mecanismo (mecanismo 16.3), ilustran la diferencia entre las aperturas del anillo de óxido de etileno que se describieron en la sección anterior y las que se describen aquí, catalizadas por ácidos. En medio ácido, la especie atacada por el nucleófilo no es el epóxido mismo, sino su ácido conjugado. El estado de transición para la apertura del anillo tiene una buena parte de carácter de carbocatión. La ruptura del enlace carbono-oxígeno del anillo es más avanzada que la formación del enlace con el nucleófilo.

Estado de transición en el ataque del ácido conjugado del óxido de etileno por el agua

H
H—Ö δ+ (H)
δ+
H_2C—CH_2
δ+ O: —H

MECANISMO 16.3 Apertura del anillo del óxido de etileno catalizada por ácidos

Reacción general:

$$H_2C—CH_2 (\text{O}) + H_2O \xrightarrow{H_3O^+} HOCH_2CH_2OH$$

Óxido de etileno — Agua — 1,2-Etanodiol (etilenglicol)

Mecanismo:

Paso 1: Transferencia de protón al oxígeno del epóxido para formar un ion oxonio.

$$H_2C—CH_2 (\ddot{O}) + H—\overset{+}{O}H_2 \xrightleftharpoons{\text{rápido}} H_2C—CH_2 (\overset{+}{O}—H) + H_2\ddot{O}:$$

Óxido de etileno — Ion hidronio — Ion etilenoxonio — Agua

Paso 2: Ataque nucleofílico del agua al carbono del ion oxonio. En este paso se rompe el enlace carbono-oxígeno del anillo y se abre el anillo.

$$H_2\ddot{O}: + H_2C—CH_2 (\overset{+}{O}—H) \xrightarrow{\text{lento}} H_2\overset{+}{O}—CH_2—CH_2—\ddot{O}—H$$

Agua — Ion etilenoxonio — Ion 2-hidroxietiloxonio

Paso 3: La transferencia de protón al agua completa la reacción y regenera el catalizador ácido.

$$H_2\ddot{O}: + H—\overset{+}{O}(H)—CH_2—CH_2—\ddot{O}—H \xrightleftharpoons{\text{rápido}} H_2\overset{+}{O}—H + H\ddot{O}CH_2CH_2\ddot{O}H$$

Agua — Ion 2-hidroxietiloxonio — Ion hidronio — 1,2-Etanodiol

Como el carácter de *carbocatión* se desarrolla en el estado de transición, se favorece la sustitución en el carbono que puede soportar mejor una carga positiva que se está generando. Así, a diferencia de la reacción de epóxidos con nucleófilos relativamente básicos, en los que el ataque semejante a S_N2 es más rápido en el carbono menos impedido del anillo de tres miembros, la catálisis ácida favorece la sustitución en la posición que tiene la mayor cantidad de grupos alquilo:

$$\text{2,2,3-Trimetiloxirano} \xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3OH} CH_3CH(OH)—C(OCH_3)(CH_3)CH_3$$

2,2,3-Trimetiloxirano — 3-Metil-3-metoxi-2-butanol (76%)

Aunque la participación nucleofílica en el estado de transición es pequeña, basta para asegurar que la sustitución procede con inversión de la configuración.

1,2-Epoxiciclohexano $\xrightarrow{HBr}$ *trans*-2-Bromociclohexanol (73%)

(2*R*,3*R*)-2,3-Epoxibutano $\xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3OH}$ (2*R*,3*S*)-3-Metoxi-2-butanol (57%)

PROBLEMA 16.15

¿Cuál compuesto, A, B o C, cabe esperar que se forme cuando el epóxido que se muestra se deja reposar en metanol que contiene unas gotas de ácido sulfúrico? Compare la respuesta con la del problema 16.14.

1,2-Epoxi-1-metilciclopentano

Compuesto A Compuesto B Compuesto C

En un método para alcanzar la hidroxilación anti de los alquenos se combinan dos procesos estereoespecíficos: epoxidación del doble enlace e hidrólisis del epóxido obtenido.

Ciclohexeno $\xrightarrow{C_6H_5COOOH}$ 1,2-Epoxiciclohexano $\xrightarrow[HClO_4]{H_2O}$ *trans*-1,2-Ciclohexanodiol (80%)

La página 828 del *Journal of Chemical Education*, de julio de 2002, contiene un acertijo divertido basado en las reacciones químicas de los epóxidos. Sus conocimientos acerca de estas relaciones ya son suficientes para que pueda resolverlo.

PROBLEMA 16.16

¿Cuál alqueno, el *cis*-2-buteno o el *trans*-2-buteno, se escogería para preparar *meso*-2,3-butanodiol por epoxidación, seguida de hidrólisis catalizada por ácido? ¿Cuál alqueno produciría el *meso*-2,3-butanodiol por hidroxilación con tetróxido de osmio?

16.14 EPÓXIDOS EN PROCESOS BIOLÓGICOS

Muchas sustancias naturales son epóxidos. Usted ha visto ya dos ejemplos de ellas, la disparlura, atrayente sexual de la polilla (sección 6.19), y el epoxidiol formado a partir del benzo[a]pireno (sección 11.8), que es cancerígeno. En la mayoría de los casos, los epóxidos se biosintetizan por la transferencia de uno de los átomos de oxígeno de una molécula de O_2 a un alqueno, catalizada por enzimas. Como sólo se transfiere uno de los átomos del O_2 al sustrato, las enzimas que catalizan esas transferencias se clasifican como *monooxigenasas*. También se requiere de un reductor biológico que comúnmente es la coenzima NADH (sección 15.11).

$$R_2C{=}CR_2 + O_2 + H^+ + NADH \xrightarrow{\text{enzima}} R_2C\overset{O}{—}CR_2 + H_2O + NAD^+$$

Un ejemplo sobresaliente de esas reacciones es la epoxidación biológica del escualeno, un polieno.

Escualeno

O_2, NADH, una monooxigenasa

2,3-Epóxido del escualeno

La reactividad de los epóxidos hacia la apertura nucleofílica del anillo es responsable de los papeles biológicos que desempeñan. Por ejemplo, el 2,3-epóxido del escualeno es el precursor biológico del colesterol y de las hormonas esteroidales, incluyendo testosterona, progesterona, estrona y cortisona. La ruta del 2,3-epóxido del escualeno hasta esos compuestos se dispara con la apertura del anillo del epóxido y se describirá en el capítulo 26.

16.15 PREPARACIÓN DE SULFUROS

Los sulfuros son compuestos del tipo RSR′ y se preparan por sustitución nucleofílica. El tratamiento de un halogenuro de alquilo primario o secundario con un alcanotiolato (RS^-) forma un sulfuro:

$$\underset{\text{Alcanotiolato de sodio}}{R\ddot{S}:^- \; Na^+} + \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R'—\ddot{X}:} \xrightarrow{S_N2} \underset{\text{Sulfuro}}{R\ddot{S}R'} + \underset{\text{Halogenuro de sodio}}{Na^+ \, :\ddot{X}:^-}$$

$$\underset{\text{3-Cloro-1-buteno}}{CH_3\underset{Cl}{CH}CH{=}CH_2} \xrightarrow[\text{metanol}]{NaSCH_3} \underset{\text{Sulfuro de metilo y 1-metilalilo (62\%)}}{CH_3\underset{SCH_3}{CH}CH{=}CH_2}$$

El pK_a del CH_3SH es 10.7.

No es necesario preparar y aislar el alcanotiolato de sodio como operación separada. Como los tioles son más ácidos que el agua, el hidróxido de sodio los convierte cuantitativamente en sus aniones alcanotiolato. Así, todo lo que debe hacerse es agregar un tiol al hidróxido de sodio en un disolvente adecuado (agua o un alcohol) y después agregar el halogenuro de alquilo.

PROBLEMA 16.17

El *p*-toluenosulfonato derivado del (*R*)-2-octanol y el cloruro de *p*-toluenosulfonilo se dejaron reaccionar con bencenotiolato de sodio (C_6H_5SNa). Escriba la estructura del producto, incluyendo su estereoquímica y los descriptores *R* o *S* adecuados.

16.16 OXIDACIÓN DE SULFUROS: SULFÓXIDOS Y SULFONAS

En la sección 15.13 se vio que los tioles difieren de los alcoholes en su comportamiento hacia la oxidación. De igual modo, los sulfuros difieren de los éteres en su comportamiento frente a agentes oxidantes. Mientras que los éteres tienden a sufrir la oxidación en el carbono para formar hidroperóxidos (sección 16.7), los sulfuros se oxidan en el azufre para formar **sulfóxidos**. Si el agente oxidante es lo suficientemente fuerte y está en exceso, puede proseguir la oxidación para formar **sulfonas**.

Los elementos de la tercera fila de la tabla periódica, como el azufre, pueden expandir su capa de valencia hasta más de ocho electrones, por lo que los enlaces azufre-oxígeno en los sulfóxidos y las sulfonas se representan, a veces, como enlaces dobles.

$$R-\ddot{S}-R' \xrightarrow{\text{oxidación}} R-\overset{O^-}{\overset{|}{S^+}}-R' \xrightarrow{\text{oxidación}} R-\overset{O^-}{\underset{O^-}{S^{2+}}}-R'$$

Sulfuro Sulfóxido Sulfona

Cuando el producto que se desea es un sulfóxido, un reactivo ideal es el metaperyodato de sodio ($NaIO_4$) que oxida a los sulfuros y forma sulfóxidos con altos rendimientos, pero no tiene tendencia a oxidar los sulfóxidos para formar sulfonas.

$$C_6H_5\ddot{S}CH_3 + NaIO_4 \xrightarrow{\text{agua}} C_6H_5\overset{O^-}{\overset{|}{S^+}}CH_3 + NaIO_3$$

Sulfuro de fenilo y metilo | Metaperyodato de sodio | Fenil metil sulfóxido (91%) | Yodato de sodio

Los peroxiácidos, normalmente con diclorometano como disolvente, también son agentes para convertir sulfuros en sulfóxidos.

Un equivalente de un peroxiácido o de peróxido de hidrógeno convierte los sulfuros en sulfóxidos; con dos equivalentes se obtiene la sulfona correspondiente.

$$C_6H_5\ddot{S}CH{=}CH_2 + 2H_2O_2 \xrightarrow{\text{ácido acético}} C_6H_5\overset{O^-}{\underset{O^-}{S^{2+}}}CH{=}CH_2 + 2H_2O$$

Sulfuro de fenilo y vinilo | Peróxido de hidrógeno | Fenil vinil sulfona (74 a 78%) | Agua

PROBLEMA 16.18

Verifique, con modelos moleculares, que los enlaces del azufre están dispuestos en una geometría piramidal trigonal en los sulfóxidos, y en geometría tetraédrica en las sulfonas. ¿Es quiral el fenil vinil sulfóxido? ¿Y la fenil vinil sulfona?

La oxidación de los sulfuros también sucede en los sistemas vivos. Entre los sulfóxidos de origen natural, uno que ha recibido atención en fechas recientes es el *sulforafano*, presente en el brócoli y otras verduras. El sulforafano promete ser un anticancerígeno potencial porque, a

diferencia de la mayoría de los fármacos anticancerígenos que actúan matando las células tumorales, acelerando su división, con más rapidez que a las células normales, el sulforafano no es tóxico y es posible que tan sólo inhiba la formación de tumores.

$$CH_3\overset{+}{S}(O^-)CH_2CH_2CH_2CH_2N{=}C{=}S$$

Sulforafano

16.17 ALQUILACIÓN DE SULFUROS: SALES DE SULFONIO

El azufre es más nucleofílico que el oxígeno (sección 8.5) y los sulfuros reaccionan con los halogenuros de alquilo con mucha mayor rapidez que los éteres. Los productos de esas reacciones se llaman **sales de sulfonio** y también son más estables que sus análogos oxigenados.

$$RR'S: + R''-X: \xrightarrow{S_N2} RR'\overset{+}{S}-R'' \quad :X:^-$$

Sulfuro | Halogenuro de alquilo | Sal de sulfonio

$$CH_3(CH_2)_{10}CH_2SCH_3 + CH_3I \longrightarrow CH_3(CH_2)_{10}CH_2\overset{+}{S}(CH_3)CH_3 \; I^-$$

Sulfuro de dodecilo y metilo | Yoduro de metilo | Yoduro de dodecildimetilsulfonio

PROBLEMA 16.19

¿Qué otra combinación de halogenuro de alquilo y sulfuro producirá la misma sal de sulfonio del ejemplo anterior? Indique qué combinación producirá la sal de sulfonio con más rapidez.

Una sal de sulfonio de origen natural es la *S-adenosilmetionina* (*SAM*), sustancia clave en ciertos procesos biológicos. Se forma mediante una sustitución nucleofílica en la que el átomo de azufre de la metionina ataca al carbono primario del trifosfato de adenosina, desplazando al grupo saliente, trifosfato, como se indica en el mecanismo 16.4.

La *S* en la *S*-adenosilmetionina indica que el grupo adenosilo está unido al azufre. *No* representa el descriptor estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog.

La *S*-adenosilmetionina funciona como agente biológico de transferencia de metilo. Los nucleófilos, en especial los átomos de nitrógeno de las aminas, atacan al carbono metílico de la SAM, rompiendo el enlace carbono-azufre. La ecuación siguiente representa la formación biológica de la *epinefrina*, por metilación de la *norepinefrina*. Sólo se han mostrado en forma explícita el grupo metilo y el azufre de la SAM en esta ecuación, para llamar la atención respecto de la semejanza de esta reacción, que se efectúa en los sistemas vivos, con las reacciones S_N2 más conocidas que ya se han estudiado.

$$(HO)_2C_6H_3-CH(OH)CH_2NH_2 + CH_3-\overset{+}{S}< \xrightarrow{\text{enzima}}$$

Norepinefrina | SAM

$$(HO)_2C_6H_3-CH(OH)CH_2\overset{+}{N}H_2-CH_3 + :S< \xrightarrow{-H^+} (HO)_2C_6H_3-CH(OH)CH_2\ddot{N}H-CH_3$$

Epinefrina

La epinefrina también se llama *adrenalina* y es una hormona con fuertes efectos fisiológicos, aprovechados para preparar al organismo para "combatir o huir".

MECANISMO 16.4 Sustitución nucleofílica del trifosfato de adenosina (ATP) por metionina

Metionina: $^{-}OCCHCH_2CH_2—\ddot{S}—CH_3$ (C=O; $^{+}NH_3$)

ATP: $HO—\overset{+}{P}(O^-)(OH)—O—\overset{+}{P}(O^-)(OH)—O—\overset{+}{P}(O^-)(OH)—O—CH_2$–adenosina (HO, OH; NH_2, N, N, N, N, O)

H_2O, enzima

SAM: $^{-}OCCHCH_2CH_2—\overset{+}{S}(CH_3)—CH_2$–adenosina (C=O; $^{+}NH_3$; HO, OH; NH_2, N, N, N, N, O)

16.18 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS

Los espectros IR, RMN de ^1H y RMN de ^{13}C del éter dipropílico, que aparecen en las partes *a*, *b* y *c*, respectivamente, de la figura 16.4, ilustran algunas de las propiedades espectroscópicas de los éteres.

Infrarrojo: Los espectros de infrarrojo de los *éteres* se caracterizan por una banda intensa y bastante ancha debida al alargamiento antisimétrico C—O—C, y va de 1 070 a 1 150 cm^{-1}. Los éteres dialquílicos muestran esta banda en 1 120 cm^{-1}, como se ve en el espectro IR del éter dipropílico.

$CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$

Éter dipropílico
C—O—C: $\nu = 1\,121\ cm^{-1}$

La banda análoga en los éteres alquil arílicos (ROAr) aparece entre 1 200 y 1 275 cm^{-1} (sección 24.15).

Por lo general, los *epóxidos* presentan tres bandas. Dos de ellas, una en 810 a 950 cm^{-1} y la otra cercana a 1 250 cm^{-1}, corresponden al alargamiento asimétrico y simétrico del anillo, respectivamente. La tercera banda aparece en el intervalo de 750 a 840 cm^{-1}.

$H_2C—CH(CH_2)_9CH_3$ (con puente O)

1,2-Epoxidodecano
Vibraciones del epóxido: $\nu = 837\ 917$ y $1\,265\ cm^{-1}$

La vibración de alargamiento de C—S—C de los *sulfuros* produce un pico débil en el intervalo de 600 a 700 cm^{-1}. Los *sulfóxidos* muestran un pico intenso debido al alargamiento

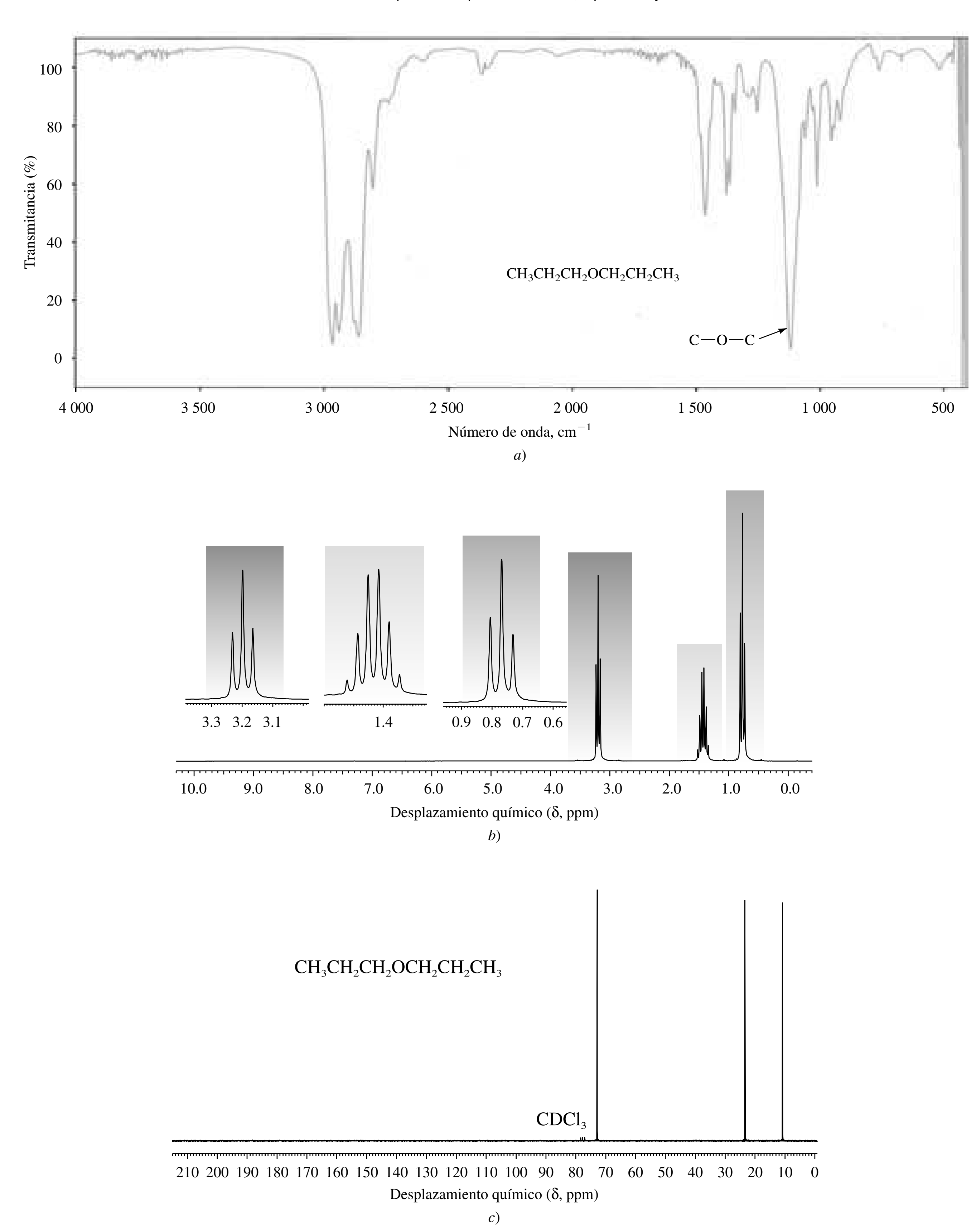


FIGURA 16.4 Espectros del éter dipropílico ($CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$). *a*) infrarrojo, *b*) RMN de ^1H a 200 MHz, y *c*) RMN de ^{13}C.

de S—O, en 1 030 a 1 070 cm^{-1}. Como tienen dos oxígenos unidos al azufre, las *sulfonas* muestran bandas intensas, debido al alargamiento simétrico (1 120 a 1 160 cm^{-1}) y asimétrico (1 290 a 1 350 cm^{-1}) del S—O.

$$H_3C-\overset{O^-}{\overset{|}{S^+}}-CH_3 \qquad H_3C-\underset{O^-}{\overset{O^-}{S^{2+}}}-CH_3$$

Dimetil sulfóxido
S—O: ν = 1 050 cm^{-1}

Dimetil sulfona
S—O: ν = 1 139 y 1 298 cm^{-1}

RMN de ^1H: El desplazamiento químico del protón en la unidad **H**—C—O—C de un *éter* es muy parecido al del protón en la unidad **H**—C—OH de un alcohol. Lo típico es un intervalo de δ 3.2 a 4.0. El protón de la unidad **H**—C—S—C de un *sulfuro* aparece en un campo más alto que el protón correspondiente de un éter, porque el azufre es menos electronegativo que el oxígeno.

$CH_3CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_3$ $\qquad$ $CH_3CH_2CH_2-S-CH_2CH_2CH_3$

Desplazamiento químico de ^1H (δ): 3.2 $\qquad$ 2.5

La oxidación de un sulfuro a un *sulfóxido* o *sulfona* se acompaña por una disminución de la protección del protón de **H**—C—S—C, de alrededor de 0.3 a 0.5 ppm, para cada oxidación.

Los *epóxidos* son excepcionales porque los protones del anillo están más protegidos de lo que cabe esperar. Por ejemplo, en el óxido de etileno los protones aparecen a δ 2.5, y no en el intervalo δ 3.2 a 4.0 que se acaba de mencionar para los éteres dialquílicos.

***RMN de ^{13}C*:** Los carbonos del grupo C—O—C de un *éter* están aproximadamente 10 ppm menos protegidos que los de un alcohol, y aparecen en el intervalo δ 57 a 87. Los carbonos del grupo C—S—C de un *sulfuro* están apreciablemente más protegidos que los de un éter.

$CH_3CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_3$ $\qquad$ $CH_3CH_2CH_2-S-CH_2CH_2CH_3$

Desplazamiento químico de ^{13}C (δ): 73 $\qquad$ 34

Los carbonos del anillo de un *epóxido* están algo más protegidos que los de una unidad C—O—C de los anillos mayores en los éteres dialquílicos.

δ 47 δ 52
$H_2C-CH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (epóxido, O)

δ 68 (tetrahidrofurano, O)

UV-VIS: Los éteres simples tienen su absorción máxima a unos 185 nm, y son transparentes a la radiación ultravioleta de más de unos 220 nm.

***Espectrometría de masas**:* Los éteres, al igual que los alcoholes, pierden un radical alquilo de su ion molecular para formar un catión estabilizado por el oxígeno. Así, ambos fragmentos, *m*/*z* 73 y *m*/*z* 87, son más abundantes que el ion molecular en el espectro de masas del éter *sec*-butil etílico.

$CH_3CH_2\overset{\cdot +}{\ddot{O}}-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$
m/z 102

$CH_3CH_2\overset{+}{\ddot{O}}=CHCH_3 + \cdot CH_2CH_3$ $\qquad$ $CH_3CH_2\overset{+}{\ddot{O}}=CHCH_2CH_3 + \cdot CH_3$
m/z 73 $\qquad$ *m/z* 87

PROBLEMA 16.20

Hay otro catión estabilizado por el oxígeno, de *m/z* 87, que puede formarse por la fragmentación del ion molecular, en el espectro de masas del éter *sec*-butil etílico. Sugiera una estructura razonable para este ion.

Se efectúa un proceso análogo de fragmentación en el espectro de masas de los sulfuros. Como en otros compuestos sulfurados, se puede inferir la presencia del azufre por un pico en *m*/*z* = M+2.

16.19 RESUMEN

Sección 16.1 Los **éteres** son compuestos que contienen un enlace C—O—C. En la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, se nombran como *alcoxi* derivados de los alcanos. En la nomenclatura de la IUPAC de clase funcional, se pone primero la palabra *éter* y a continuación se menciona cada grupo alquilo como palabras separadas (en orden alfabético) y al último la terminación *ílico*:

$CH_3OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

Nomenclatura sustitutiva de la IUPAC: 1-metoxihexano
Nomenclatura de clase funcional: Éter hexil metílico

Los **epóxidos** se nombran, por lo general, como *epoxi* derivados de los alcanos, o como *oxiranos* sustituidos.

O H

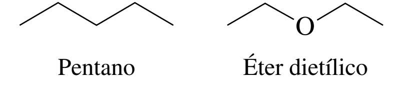
2,3-Epoxi-2-metilpentano
3-Etil-2,2-dimetiloxirano

Los sulfuros son análogos sulfurados de los éteres: contienen el grupo funcional C—S—C. Se nombran como *alquiltio* derivados de los alcanos, en la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC. Los nombres de la IUPAC de clase funcional de los sulfuros inician con la palabra *sulfuro* seguida por la preposición *de* y a continuación se pone el nombre de los dos grupos unidos al azufre, como palabras separadas, en orden alfabético.

$CH_3SCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

Nomenclatura sustitutiva de la IUPAC: 1-(Metiltio)hexano
Nomenclatura de clase funcional: Sulfuro de hexilo y metilo

Sección 16.2 El átomo de oxígeno en un éter o un epóxido afecta la forma de la molécula de manera muy parecida a como lo hace un carbono con hibridación sp^3 de un alcano o un cicloalcano.



Pentano   Éter dietílico

Sección 16.3 El enlace carbono-oxígeno de los éteres es polar, y los éteres pueden comportarse como *aceptores* de protones en los puentes de hidrógeno con agua y alcoholes.

$R_2\ddot{O}^{\delta-}\text{:}\cdots H^{\delta+}—\ddot{O}R'$

Pero como los éteres carecen de grupos OH, no pueden comportarse como *donadores* de protones en la formación de puentes de hidrógeno.

Sección 16.4 Los éteres forman complejos de ácido de Lewis/base de Lewis con los iones metálicos. Algunos poliéteres cíclicos, llamados **éteres corona**, son de especial eficacia para coordinarse con Na^+ y K^+, y las sales de esos cationes se pueden disolver en disolventes no polares en presencia de éteres corona. Bajo estas condiciones, se aceleran las velocidades de muchas reacciones donde intervienen aniones.

$$CH_3(CH_2)_4CH_2Br \xrightarrow[\text{acetonitrilo, calor}]{KOCCH_3\text{ (C=O)}, \text{ 18-corona-6}} CH_3(CH_2)_4CH_2OCCH_3 \text{ (C=O)}$$

1-Bromohexano — Acetato de hexilo (96%)

Secciones 16.5 y 16.6 — Los dos métodos principales para preparar éteres se resumen en la tabla 16.2.

Sección 16.7 — Los éteres dialquílicos son disolventes útiles en las reacciones orgánicas, pero se deben usar con precaución por su tendencia a formar hidroperóxidos explosivos, por oxidación con aire cuando están en recipientes abiertos.

Sección 16.8 — La única reacción importante de los éteres es su ruptura por halogenuros de hidrógeno.

$$ROR' + 2HX \longrightarrow RX + R'X + H_2O$$

Éter — Halogenuro de hidrógeno — Halogenuro de alquilo — Halogenuro de alquilo — Agua

El orden de reactividad de los halogenuros de hidrógeno es HI > HBr > HCl.

$$C_6H_5CH_2OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{HBr} C_6H_5CH_2Br + CH_3CH_2Br$$

Éter bencil etílico — Bromuro de bencilo — Bromuro de etilo

Secciones 16.9 y 16.10 — Los epóxidos se preparan con los métodos que se indican en la tabla 16.3.

Sección 16.11 — Los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres, en especial en las reacciones que conducen a la ruptura del anillo de tres miembros.

TABLA 16.2 Preparación de éteres

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Condensación de alcoholes catalizada por ácidos (secciones 15.7 y 16.5) Dos moléculas de un alcohol se condensan en presencia de un catalizador ácido para formar un éter dialquílico y agua. La reacción se limita a la síntesis de éteres simétricos a partir de alcoholes primarios.	$2RCH_2OH \xrightarrow{H^+} RCH_2OCH_2R + H_2O$ Alcohol — Éter — Agua $CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ Alcohol propílico — Éter dipropílico
Síntesis de Williamson de éteres (sección 16.6) Un ion alcóxido desplaza un halogenuro, o algún grupo saliente similar, en una reacción S_N2. El halogenuro de alquilo no puede ser uno propenso a la eliminación, por lo que esta reacción se limita a los halogenuros de metilo y de alquilo primarios. No hay limitaciones para el ion alcóxido que se use.	$RO^- + R'CH_2X \longrightarrow ROCH_2R' + X^-$ Ion alcóxido — Halogenuro de alquilo primario — Éter — Ion halogenuro $(CH_3)_2CHCH_2ONa + CH_3CH_2Br \longrightarrow (CH_3)_2CHCH_2OCH_2CH_3 + NaBr$ Isobutóxido de sodio — Bromuro de etilo — Éter etil isobutílico (66%) — Bromuro de sodio

TABLA 16.3 Preparación de epóxidos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Oxidación de alquenos con peroxiácidos (secciones 6.18 y 16.9) Los peroxiácidos transfieren oxígeno a los alquenos y forman epóxidos. Se observa adición syn estereoespecífica.	$R_2C{=}CR_2 + R'COOOH \longrightarrow R_2C{-}CR_2$ (epóxido, O puente) $+ R'COH$ (C=O) Alqueno, Peroxiácido, Epóxido, Ácido carboxílico $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow{CH_3COOH\ (C=O)}$ 2,2,3,3-Tetrametiloxirano (H_3C, CH_3, H_3C, CH_3; O) 2,3-Dimetil-2-buteno → 2,2,3,3-Tetrametiloxirano (70 a 80%)
Epoxidación de Sharpless (sección 16.9) Los alcoholes alílicos se convierten en epóxidos por tratamiento por hidroperóxido de *ter*-butilo y alcóxidos de titanio(IV). La reacción es altamente enantioselectiva en presencia de tartrato de dietilo enantioméricamente puro.	$R_2C{=}CR_2 + (CH_3)_3COOH \xrightarrow[(2R,3R)\text{- o }(2S,3S)\text{-tartrato de dietilo}]{Ti[OCH(CH_3)_2]_4} R_2C{-}CR_2$ (O) $+ (CH_3)_3COH$ Alqueno, Hidroperóxido de *ter*-butilo, Epóxido, Alcohol *ter*-butílico $CH_2CH_2CH_3$, OH (2-Propil-2-propen-1-ol) $\xrightarrow[(2R,3R)\text{-tartrato de dietilo}]{(CH_3)_3COOH,\ Ti[OCH(CH_3)_2]_4}$ $CH_2CH_2CH_3$, O, CH_2OH 2-Propil-2-propen-1-ol → (*S*)-2,3-Epoxi-2-propilpropan-1-ol (88% de rendimiento; 95% de exceso enantiomérico)
Cierre de anillo a partir de halohidrinas vecinales, promovido por bases (sección 16.10) Esta reacción es una versión intramolecular de la síntesis de Willamson para éteres. La función alcohol de una halohidrina vecinal se convierte en su base conjugada, que a continuación desplaza al halogenuro del carbono adyacente para formar un epóxido.	$R_2C(OH){-}CR_2(X) \underset{}{\overset{HO^-}{\rightleftharpoons}} R_2C(:\ddot{O}:^-){-}CR_2(X) \longrightarrow R_2C{-}CR_2$ (O) Halohidrina vecinal, Epóxido $(CH_3)_2C(HO){-}CHCH_3(Br) \xrightarrow[H_2O]{NaOH} (CH_3)_2C{-}CHCH_3$ (O) 3-Bromo-2-metil-2-butanol → 2,2,3-Trimetiloxirano (78%)

Sección 16.12 Los nucleófilos aniónicos suelen atacar al carbono menos sustituido del epóxido, en una forma parecida a la S_N2.

$$Y:^- + \text{(R, H)C–C(R, R) epóxido} \longrightarrow \text{Y–C(R)(H)–C(R)(R)–}:\ddot{O}:^- \longrightarrow \text{Y–C(R)(H)–C(R)(R)–}:\ddot{O}H$$

Nucleófilo Epóxido Alcohol β-sustituido

El nucleófilo ataca a este carbono. ---→

$$\text{2,2,3-Trimetiloxirano } (H_3C, H; CH_3, CH_3; :\ddot{O}:) \xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3} CH_3O, H_3C, H\text{–C–C–}CH_3, CH_3, :\ddot{O}H$$

2,2,3-Trimetiloxirano → 2-Butanol-2-metil-3-metoxi (53%)

Sección 16.13 Bajo condiciones de catálisis ácida, los nucleófilos atacan al carbono que puede soportar mejor una carga positiva. En el estado de transición se desarrolla el carácter de carbocatión.

Epóxido → Alcohol β-sustituido

2,2,3-Trimetiloxirano — El nucleófilo ataca a este carbono. — $\xrightarrow[H_2SO_4]{CH_3OH}$ 2-Butanol-3-metil-3-metoxi (76%)

Se observa la inversión de la configuración en el carbono que sufre el ataque del nucleófilo, independientemente de si la reacción se hace en solución ácida o básica.

Sección 16.14 En muchos productos naturales existen funciones epóxido, y a veces la apertura del anillo del epóxido es un paso clave en la biosíntesis de otras sustancias.

Sección 16.15 Los sulfuros se preparan por sustitución nucleofílica (S_N2) en donde un ion alcanotiolato ataca a un halogenuro de alquilo.

$$RS^- + R-X \longrightarrow RS-R' + X^-$$

Alcanotiolato Halogenuro de alquilo Sulfuro Halogenuro

$$C_6H_5SH \xrightarrow{NaOCH_2CH_3} C_6H_5SNa \xrightarrow{C_6H_5CH_2Cl} C_6H_5SCH_2C_6H_5$$

Bencenotiol Bencenotiolato de sodio Sulfuro de bencilo y fenilo (60%)

Sección 16.16 La oxidación de los sulfuros produce sulfóxidos y después sulfonas. El metaperyodato de sodio es específico para oxidar los sulfuros a sulfóxidos sin avanzar más. El peróxido de hidrógeno o los peroxiácidos pueden formar sulfóxidos (1 mol de oxidante por mol de sulfuro) o sulfonas (2 moles de oxidante por mol de sulfuro).

$$R-S-R' \xrightarrow{\text{oxidación}} R-\overset{+}{S}(O^-)-R' \xrightarrow{\text{oxidación}} R-\overset{2+}{S}(O^-)_2-R'$$

Sulfuro Sulfóxido Sulfona

$$C_6H_5CH_2SCH_3 \xrightarrow{H_2O_2\ (1\ mol)} C_6H_5CH_2\overset{+}{S}(O^-)CH_3$$

Sulfuro de bencilo y metilo Bencil metil sulfóxido (94%)

Sección 16.17 Los sulfuros reaccionan con los halogenuros de alquilo para formar sales de sulfonio

$$R(R')\ddot{S}: + R''—\ddot{X}: \longrightarrow R(R')\overset{+}{S}—R'' \ :\ddot{X}:^{-}$$

Sulfuro Halogenuro de alquilo Sal de sulfonio

$$CH_3—\ddot{S}—CH_3 + CH_3I \longrightarrow CH_3—\overset{+}{S}(CH_3)—CH_3\ I^{-}$$

Sulfuro de dimetilo Yoduro de metilo Yoduro de trimetilsulfonio (100%)

Sección 16.18 Una unidad estructural H—C—O—C en un éter se asemeja a una unidad H—C—O—H de un alcohol respecto a la frecuencia de alargamiento del C—O, en su espectro de infrarrojo, y al desplazamiento químico del H—C en su espectro de RMN de ^1H. Como el azufre es menos electronegativo que el oxígeno, los desplazamientos químicos de ^1H y ^3C de las unidades H—C—S—C aparecen a campos más altos que los de H—C—O—C.

PROBLEMAS

16.21 Escriba las estructuras de todos los éteres isoméricos, cuya fórmula molecular sea $C_5H_{12}O$, y asigne a cada uno un nombre aceptable.

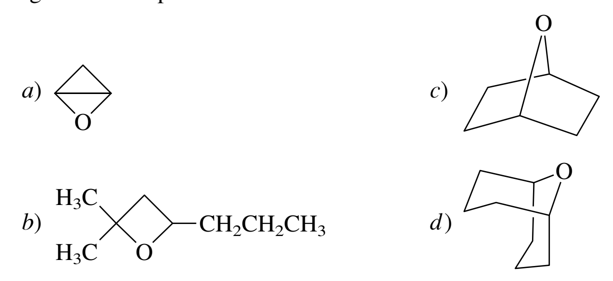
16.22 Muchos éteres, incluyendo el éter dietílico, son anestésicos generales eficaces. Como los éteres simples son muy inflamables, los éteres altamente halogenados, no inflamables, han ocupado su lugar en la práctica médica. Dos de esos anestésicos generales son el *isoflurano* y el *enflurano*. Esos compuestos son isoméricos; el isoflurano es éter 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometílico; el enflurano es éter 2-cloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometílico. Escriba las fórmulas estructurales del isoflurano y el enflurano.

16.23 Aunque siempre se considera que los epóxidos tienen el átomo de oxígeno como parte de un anillo de tres miembros, se puede usar el prefijo *epoxi* en el sistema de nomenclatura de la IUPAC para indicar un éter cíclico de otros tamaños. Así, el

$$H_2C(1)—CH(2)(CH_3)—CH(3)(—O—)CH_2(4)CH_2(5)CH_3(6)$$

(anillo de cuatro miembros: H_2C–$CH(CH_3)$–CH–O)

se puede llamar 1,3-epoxi-2-metilhexano. Utilizando el prefijo del epoxi, escriba el nombre de cada uno de los siguientes componentes:



16.24 Desarrolle los pasos de la preparación de cada uno de los éteres isoméricos, cuya fórmula molecular sea $C_4H_{10}O$, a partir de los alcoholes adecuados. Como reacción clave aplique la síntesis de Williamson de éteres.

16.25 Pronostique cuál es el producto orgánico principal en cada una de las reacciones siguientes. Especifique la estereoquímica cuando proceda.

a) Bromociclohexano (ciclohexil—Br) + $CH_3CH_2CHCH_3$ (con ONa en el C-2) ⟶

b) CH_3CH_2I + CH_3CH_2, CH_3, H—C—ONa ⟶

c) $CH_3CH_2CHCH_2Br$ (con OH en el C-2) $\xrightarrow{NaOH}$

d) $C_6H_5(H)C{=}C(H)CH_3$ + C_6H_5COOH (con C=O) ⟶

e) Epóxido de ciclohexeno (O) $\xrightarrow[\text{dioxano-agua}]{NaN_3}$

f) Br (sobre el anillo bencénico), H_3C, O (epóxido) $\xrightarrow[\text{metanol}]{NH_3}$

g) Epóxido de ciclohexano con O y $CH_2C_6H_5$ + CH_3ONa $\xrightarrow{CH_3OH}$

h) C_6H_5—CH—CH_2 (puenteados por O) $\xrightarrow[CHCl_3]{HCl}$

i) Epóxido con CH_3 y $CH{=}CH_2$ (O) $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}}$

j) $CH_3(CH_2)_{16}CH_2OTs$ + $CH_3CH_2CH_2CH_2SNa$ ⟶

k) Proyección de Fischer: C_6H_5 arriba; H—C—CH_3; Cl—C—H; C_6H_5 abajo $\xrightarrow{C_6H_5SNa}$

16.26 Cuando se deja reposar el (*R*)-(+)-2-fenil-2-butanol en metanol que contiene unas gotas de ácido sulfúrico, se forma el 2-fenil-2-metoxibutano racémico. Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción.

16.27 Seleccione las condiciones de reacción que le puedan permitir efectuar cada una de las siguientes transformaciones estereoespecíficas:

a) Epóxido con H y CH_3 (O) ⟶ (*R*)-1,2-propanodiol *b*) Epóxido con H y CH_3 (O) ⟶ (*S*)-1,2-propanodiol

16.28 El último paso en la síntesis del éter divinílico (que se usa como anestésico bajo el nombre de *vineteno*) es calentar $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$ con hidróxido de potasio. Indique cómo se podría preparar la materia prima necesaria, $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl$, a partir de etileno.

16.29 Sugiera secuencias cortas y eficientes, adecuadas para preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir de los materiales mencionados y de cualquier otro reactivo orgánico o inorgánico necesarios:

a) $C_6H_5CH_2OCH_3$ a partir de $C_6H_5COCH_3$ (C=O)

b) 1-fenil-7-oxabiciclo (epóxido de ciclohexano con C_6H_5) a partir de bromobenceno y ciclohexanol

c) $C_6H_5CH_2CHCH_3$ (con OH en CH) a partir de bromobenceno y alcohol isopropílico

d) $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ a partir de alcohol bencílico y etanol

e) (epóxido bicíclico, O) a partir de 1,3-ciclohexadieno y etanol

f) $C_6H_5CHCH_2SCH_2CH_3$ (con OH en CH) a partir de estireno y etanol

16.30 El propranolol es un fármaco para tratar arritmias cardiacas y dolor de angina, así como para disminuir la presión sanguínea. Es quiral, y uno de los enantiómeros es el responsable de los efectos terapéuticos. Ese enantiómero se puede sintetizar con un proceso que se describe en el esquema siguiente, en el que el primer paso es una epoxidación de Sharpless, para formar (*S*)-glicidol. ¿Cuál es la configuración del propranolol que se forma con esta secuencia? (No suceden rearreglos.) Un enlace de tipo ≀ indica que la estereoquímica no está especificada.

OH —epoxidación enantioselectiva→ (*S*)-Glicidol (O, H, OH) —(ONa naftaleno)→ (naftil-O, OH, OH) → (naftil-O, OH, Br) —HO^-→ (naftil-O, epóxido O) —$(CH_3)_2CHNH_2$→ (naftil-O, OH, $NHCH(CH_3)_2$)

Propranolol

16.31 Se desea preparar (*R*)-2-butanol y (*S*)-2-butanol, y se dispone de los dos epóxidos que tienen las configuraciones absolutas que se ven abajo. Escoja el epóxido adecuado para cada síntesis, y escriba una ecuación química que describa cómo se haría la transformación que se desea, en una sola operación.

CH_3CH_2 (H, O epóxido) $\qquad$ H_3C (H, O epóxido)

16.32 Entre las maneras como se puede preparar el 1,4-dioxano están los métodos representados por las siguientes ecuaciones:

a) $2HOCH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4}$ O◯O $+ \ 2H_2O$

Etilenglicol $\qquad$ 1,4-Dioxano $\qquad$ Agua

b) $ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl \xrightarrow{NaOH}$ 1,4-Dioxano

Éter bis(2-cloroetílico) 1,4-Dioxano

Sugiera mecanismos razonables para cada una de estas reacciones.

16.33 Se ha mencionado la siguiente reacción en las publicaciones químicas. Sugiera un mecanismo razonable.

$$C_6H_5CH_2CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_2C(=O)CCl(CH_3)_2 + H_2C{=}C(Li)CH_3 \xrightarrow{\text{éter dietílico}} C_6H_5CH_2CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_2C(O)C(CH_3)_2 \; (\text{epóxido}; \; C(CH_3){=}CH_2)$$

16.34 Deduzca la identidad de los compuestos faltantes en las siguientes secuencias de reacciones. Muestre la estereoquímica en las partes *b*) a *d*).

a) $H_2C{=}CHCH_2Br \xrightarrow[2.\ H_2C{=}O \quad 3.\ H_3O^+]{1.\ Mg}$ Compuesto A (C_4H_8O) $\xrightarrow{Br_2}$ Compuesto B ($C_4H_8Br_2O$) $\xrightarrow{KOH,\ 25°C}$ Compuesto C (C_4H_7BrO) $\xrightarrow[calor]{KOH}$ Compuesto D

Compuesto D

b) Cl—C(CO₂H)(CH₃)—H $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4}$ Compuesto E (C_3H_7ClO) $\xrightarrow{KOH,\ H_2O}$ Compuesto F (C_3H_6O)

c) CH_3; H—C—Cl; H—C—OH; CH_3 $\xrightarrow{NaOH}$ Compuesto G (C_4H_8O) $\xrightarrow{NaSCH_3}$ Compuesto H ($C_5H_{12}OS$)

d) Compuesto I (C_7H_{12}) $\xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ HO^-]{OsO_4,\ (CH_3)_3COOH}$ Compuesto J ($C_7H_{14}O_2$)

(líquido)

Compuesto I $\xrightarrow{C_6H_5CO_2OH}$ Compuesto K (H_3C, CH_3, O) $\xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O}$ Compuesto L ($C_7H_{14}O_2$)

(p. f. 99.5 a 101°C)

Compuesto K

16.35 El cineol o eucaliptol es el componente principal del aceite de eucalipto; su fórmula molecular es $C_{10}H_{18}O$, y no contiene enlaces dobles ni triples. Reacciona con ácido clorhídrico formando el dicloruro siguiente:

Cineol $\xrightarrow{HCl}$ (H_3C—C(Cl)—CH_3 sobre ciclohexano con Cl, CH_3)

Deduzca la estructura del cineol.

16.36 El *p*-toluenosulfonato de abajo sufre una reacción de Williamson intramolecular, al tratarlo con una base, y forma un éter espirocíclico. Demuestre que se comprende la terminología usada en la frase anterior, escribiendo la estructura y la estereoquímica del producto.

$$\text{(ciclohexano con OH y } CH_2CH_2CH_2OTs\text{, } C_6H_5\text{)} \xrightarrow{\text{base}} C_{15}H_{20}O$$

16.37 Dado que: $(CH_3)_3C$–(epóxido de ciclohexano) $\xrightarrow{LiAlH_4}$ $(CH_3)_3C$–(ciclohexanol, OH)

¿el producto de la reacción análoga, cuando se usa $LiAlD_4$ contiene un deuterio axial o uno ecuatorial?

16.38 El nombre del heterociclo base de seis miembros con azufre, es *tiano*. Se numera comenzando en el azufre. La incorporación de varios átomos de azufre en el anillo se indica con los prefijos *di*-, *tri*-, etc.

a) ¿Cuántos tianos sustituidos con metilo hay? ¿Cuáles son quirales?

b) Escriba las fórmulas estructurales del 1,4-ditiano y del 1,3,5-tritiano.

c) ¿Qué isómero del ditiano es un disulfuro (1,2-, 1,3- o 1,4-)?

d) Dibuje las dos conformaciones más estables del sulfóxido derivado del tiano.

16.39 La oxidación del 4-*ter*-butiltiano (vea la estructura del tiano en el problema 16.38) con metaperyodato de sodio produce una mezcla de dos compuestos con fórmula molecular $C_9H_{18}OS$. Ambos productos forman la misma sulfona al oxidarlos con peróxido de hidrógeno. ¿Cuál es la relación entre los dos compuestos?

16.40 Este problema está adaptado de un experimento diseñado para laboratorios de química orgánica en licenciatura, publicado en la edición de enero de 2001 del *Journal of Chemical Education*, pp. 77-78.

a) La reacción del (*E*)-1-(*p*-metoxifenil)propeno con ácido *m*-cloroperoxibenzoico convirtió al alqueno en su epóxido correspondiente. Muestre la estructura con la estereoquímica de este epóxido.

(*E*)-1-(*p*-Metoxifenil)propeno + Ácido *m*-cloroperoxibenzoico $\xrightarrow{CH_2Cl_2}$

b) Asigne las señales del espectro de RMN de ^1H del epóxido a los hidrógenos correspondientes.

δ 1.4 (doblete, 3H)	δ 3.8 (singulete, 3H)
δ 3.0 (cuarteto de dobletes, 1H)	δ 6.9 (doblete, 2H)
δ 3.5 (doblete, 1H)	δ 7.2 (doblete, 2H)

c) Aparecen tres señales en el intervalo δ 55 a 60 en el espectro de RMN de ^{13}C del epóxido. ¿A cuáles carbonos del epóxido corresponden estas señales?

d) El epóxido se aísla sólo cuando la reacción se hace bajo condiciones (agregando Na_2CO_3) que aseguran que la mezcla de reacción no se vuelva ácida. A menos que se tome esta precaución, el producto aislado tiene la fórmula molecular $C_{17}H_{17}O_4Cl$. Sugiera una estructura razonable para este producto, y escriba un mecanismo razonable para su formación.

16.41 Todas las siguientes preguntas se refieren a espectros de RMN de ^1H de éteres isoméricos cuya fórmula molecular es $C_5H_{12}O$.

a) ¿Cuál muestra sólo singuletes en su espectro de RMN de ^1H?

b) Junto con otras señales, este éter muestra un patrón de acoplamiento de septeto de dobletes. Ninguno de los protones responsables de este patrón está acoplado con protones en lugar alguno de la molécula. Identifique este éter.

c) Además de otras señales en su espectro de RMN de ^1H, este éter muestra dos señales a campo relativamente bajo. Una es un singulete y la otra es un doblete. ¿Cuál es la estructura de este éter?

d) Además de otras señales en su espectro de RMN de ^1H, este éter muestra dos señales a campo relativamente bajo. Una es un triplete y la otra es un cuarteto. ¿Cuál éter es?

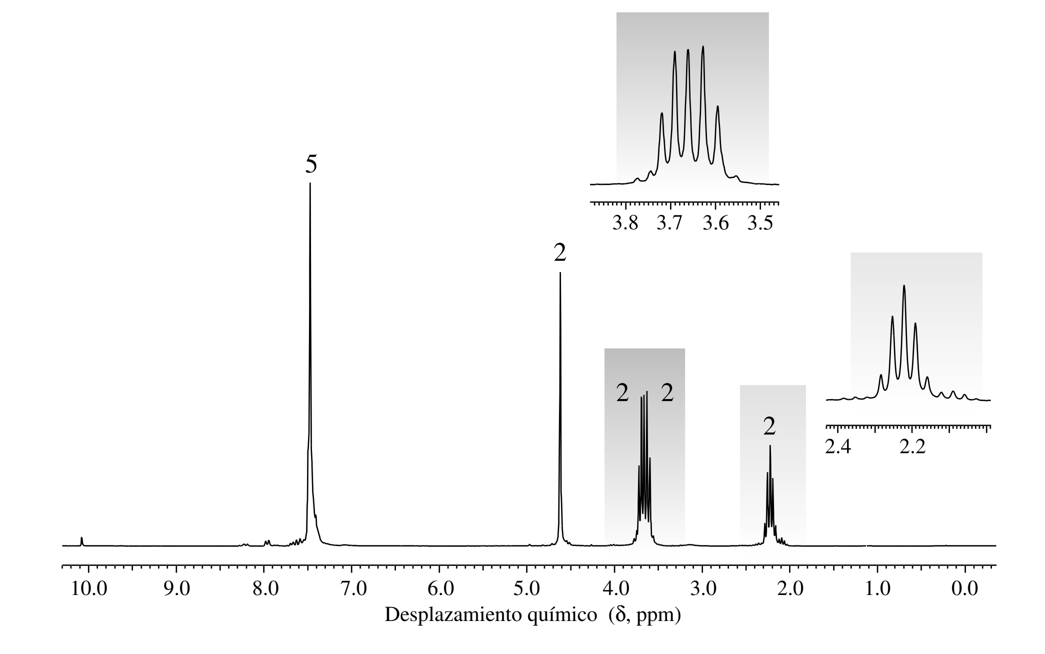
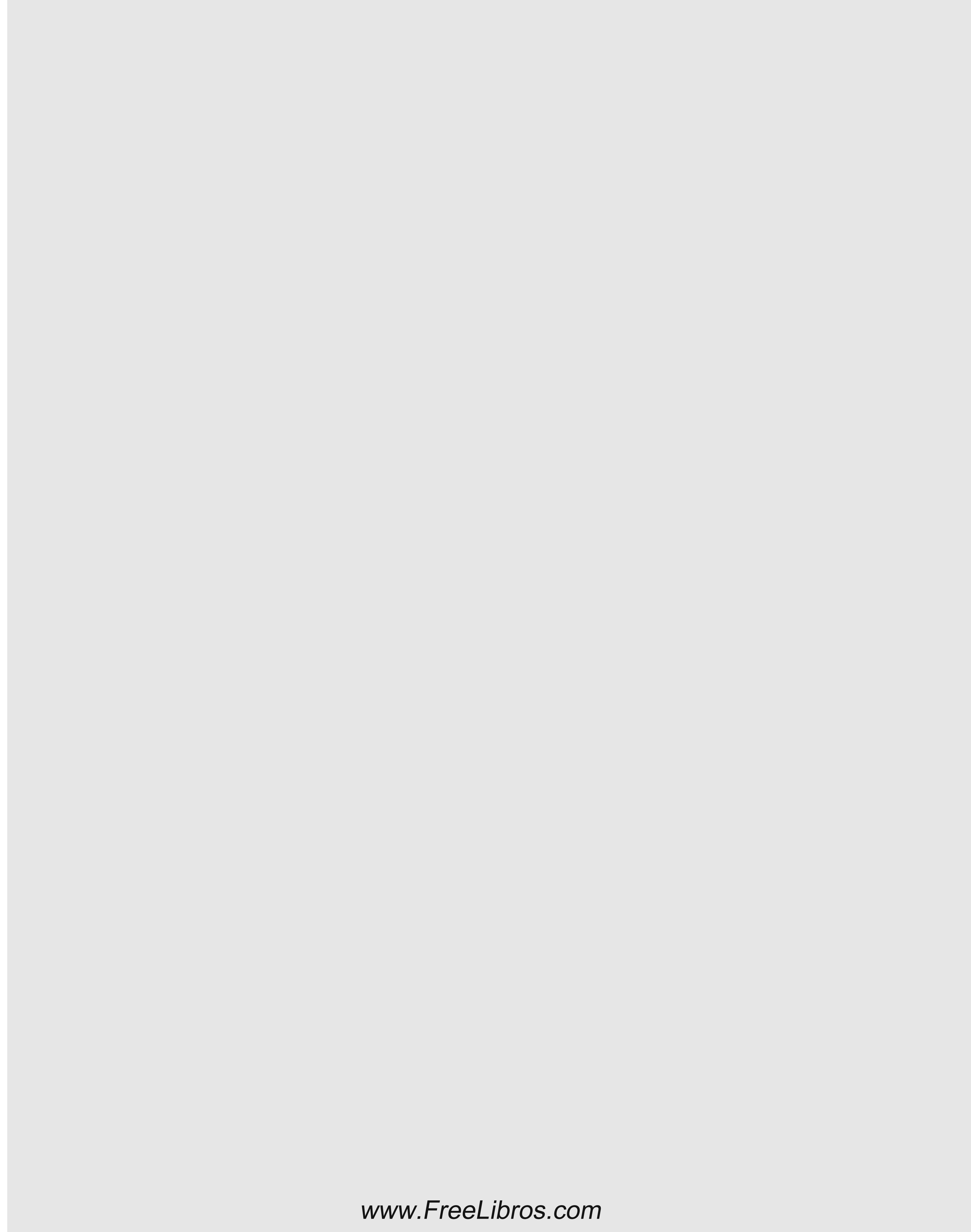


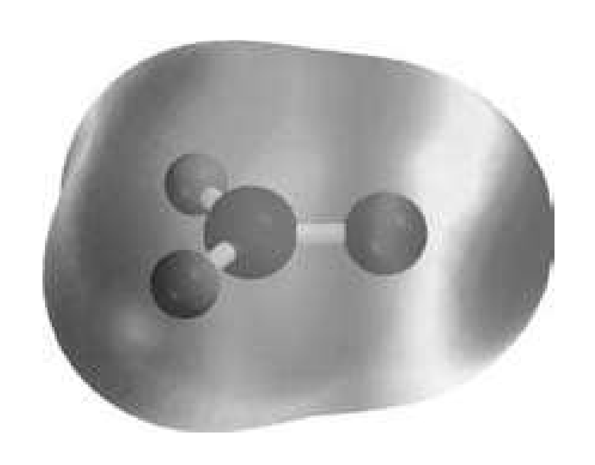
FIGURA 16.5 Espectro de RMN de ^{1}H de un compuesto, $C_{10}H_{13}BrO$ (problema 16.43) a 200 MHz. La relación de la integración de las señales, leídas de izquierda a derecha (de campo bajo a campo alto) son 5:2:2:2:2. Las señales centradas en δ 3.6 y δ 3.7 son dos tripletes que se traslapan.

16.42 El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto A (C_8H_8O) consiste en dos singuletes de áreas iguales, en δ 5.1 ppm (agudo) y δ 7.2 ppm (ancho). Al tratarlo con bromuro de hidrógeno en exceso, el compuesto A se convierte en un solo dibromuro ($C_8H_8Br_2$). El espectro de RMN de ^{1}H del dibromuro es parecido al de A porque tiene dos singuletes de áreas iguales en δ 4.7 ppm (agudo) y δ 7.3 ppm (ancho). Sugiera estructuras razonables para el compuesto A y el dibromuro derivado del mismo.

16.43 En la figura 16.5 se muestra el espectro de RMN de ^{1}H de un compuesto ($C_{10}H_{13}BrO$). Cuando el compuesto se calienta con HBr forma bromuro de bencilo y un segundo compuesto $C_3H_6Br_2$. ¿Cuál es el primer compuesto?

16.44 Un compuesto es un éter cíclico, de fórmula molecular $C_9H_{10}O$. Su espectro de RMN de ^{13}C se muestra en la figura 16.6. Por oxidación del compuesto con dicromato de sodio y ácido sulfúrico se obtuvo ácido 1,2-bencenodicarboxílico. ¿Cuál es el compuesto?





Aldehídos y cetonas: adición nucleofílica al grupo carbonilo

Esbozo del capítulo

17.1 NOMENCLATURA . . . 713
17.2 ESTRUCTURA Y ENLACE: EL GRUPO CARBONILO . . . 716
17.3 PROPIEDADES FÍSICAS . . . 718
17.4 FUENTES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS . . . 719
17.5 REACCIONES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS: REPASO Y PERSPECTIVA . . . 722
17.6 PRINCIPIOS DE LA ADICIÓN NUCLEOFÍLICA: HIDRATACIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS . . . 723
17.7 FORMACIÓN DE CIANOHIDRINAS . . . 727
17.8 FORMACIÓN DE ACETALES . . . 731
17.9 ACETALES COMO GRUPOS PROTECTORES . . . 734
17.10 REACCIÓN CON AMINAS PRIMARIAS: IMINAS . . . 735
■ *Las iminas en la química biológica* . . . 738
17.11 REACCIÓN CON AMINAS SECUNDARIAS: ENAMINAS . . . 740
17.12 LA REACCIÓN DE WITTIG . . . 741
17.13 PLANEACIÓN DE LA SÍNTESIS DE UN ALQUENO MEDIANTE LA REACCIÓN DE WITTIG . . . 743
17.14 ADICIÓN ESTEREOSELECTIVA A GRUPOS CARBONILO . . . 745
17.15 OXIDACIÓN DE ALDEHÍDOS . . . 747
17.16 OXIDACIÓN DE BAEYER-VILLIGER DE CETONAS . . . 747
17.17 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ALDEHÍDOS Y CETONAS . . . 750

CAPÍTULO 17

17.18 RESUMEN .752

PROBLEMAS .756

Mecanismos

17.1 **Hidratación de un aldehído o una cetona en solución básica** .726

17.2 **Hidratación de un aldehído o una cetona en solución ácida** .728

17.3 **Formación de cianohidrinas** .729

17.4 **Formación del acetal a partir de benzaldehído y etanol** .732

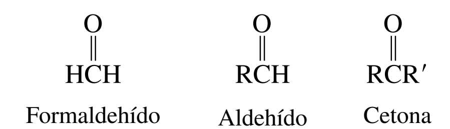
17.5 **Formación de la imina a partir de benzaldehído y metilamina** .736

17.6 **Formación de la enamina a partir de ciclopentanona y pirrolidina** .741

17.7 **La reacción de Wittig** .743

17.8 **Rearreglo de Baeyer-Villiger de una cetona** .749

Los aldehídos y las cetonas contienen un grupo acilo $\mathrm{RC(=O)}$—, unido a un hidrógeno o bien a otro carbono.



Formaldehído Aldehído Cetona

Aunque en este capítulo se incluye el conjunto normal de temas cuyo objeto es dar cuenta de una clase particular de compuestos, su tema central es un tipo fundamental de reacción, la *adición nucleofílica a grupos carbonilo*. Los principios de la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas que aquí se desarrollan tienen una amplia gama de aplicaciones en los capítulos posteriores; esto se verá cuando se describan las transformaciones de diversos derivados de los ácidos carboxílicos.

17.1 NOMENCLATURA

La cadena continua más larga que contiene al grupo —$\mathrm{C(=O)H}$ es la que indica el nombre base de los aldehídos. La terminación *-o* del nombre del alcano correspondiente se sustituye por *-al*, y los sustituyentes se especifican en la forma acostumbrada. No es necesario especificar el lugar del grupo —$\mathrm{C(=O)H}$ en el nombre, porque la cadena se debe numerar comenzando con este grupo como el C-1. El sufijo *-dial* se agrega al nombre del alcano correspondiente, cuando el compuesto contiene dos funciones aldehído.*

*La terminación *–o* de un nombre de alcano se elimina antes de un sufijo que comience con vocal (*-al*) y se conserva antes de uno que comience con consonante (*-dial*).

$(CH_3)_3CCH_2CH_2CH{=}O$ — 4,4-Dimetilpentanal

$H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH{=}O$ — 5-hexenal

$O{=}CHCH(C_6H_5)CH_2CH{=}O$ — 2-Fenilbutanodial

Observe que, ya que se definen los extremos de la cadena de carbonos en el 2-fenilbutanodial, las posiciones del aldehído no se indican con localizadores numéricos en el nombre.

Cuando un grupo formilo (—CH═O) está unido a un anillo, al nombre del anillo sigue el sufijo -*carbaldehído*.

Ciclopentanocarbaldehído   2-Naftalenocarbaldehído

Algunos nombres comunes de aldehídos conocidos se aceptan como nombres de la IUPAC. A continuación se muestran algunos ejemplos:

$HCH{=}O$ — Formaldehído (metanal)

$CH_3CH{=}O$ — Acetaldehído (etanal)

$C_6H_5CH{=}O$ — Benzaldehído (bencenocarbaldehído)

Entre los grupos que contienen oxígeno, el de mayor estado de oxidación tiene prioridad sobre el menor para determinar el sufijo en la nomenclatura sustitutiva. Así, un compuesto que contiene tanto una función alcohol como una aldehído, se nombra como un aldehído.

$HOCH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}O$ — 5-Hidroxipentanal

trans-4-Hidroxiciclohexanocarbaldehído

p-Hidroxibenzaldehído

PROBLEMA 17.1

A continuación se dan los nombres comunes y las fórmulas estructurales de algunos aldehídos. Indique el nombre correspondiente de la IUPAC.

a) $(CH_3)_2CHCH{=}O$ (isobutiraldehído)

b) $O{=}HCCH_2CH_2CH_2CH{=}O$ (glutaraldehído)

c) $HOCH_2CH(OH)CH{=}O$ (gliceraldehído)

d) HO—$C_6H_3(OCH_3)$—CH═O (vainillina)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) No caiga en la trampa porque el nombre común sea isobutiraldehído. La cadena continua más larga tiene tres carbonos, por lo que el nombre base es *propanal*. Hay un grupo metilo en C-2; por consiguiente, el compuesto es 2-metilpropanal.

$$\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{3}{CH_3}\overset{2}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{\underset{1}{C}}}H$$ 2-Metilpropanal (isobutiraldehído)

Con las cetonas, la terminación -*o* del alcano se sustituye por -*ona*, en la cadena continua más larga que contiene el grupo carbonilo. La cadena se numera en la dirección que dé el menor número para este grupo. El carbono del carbonilo en una cetona cíclica es C-1, y el número no aparece en el nombre.

$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3$ — 3-Hexanona

$CH_3\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ — 4-Metil-2-pentanona

H_3C–(ciclohexano)=O — 4-Metilciclohexanona

Como los aldehídos, las funciones cetona tienen prioridad sobre las funciones alcohol, los dobles enlaces, los halógenos y los grupos alquilo, para determinar el nombre del compuesto base y la dirección de la numeración. Sin embargo, los aldehídos tienen prioridad sobre las cetonas, y un compuesto que contiene un grupo carbonilo de aldehído y uno de cetona, recibe el nombre del aldehído. En esos casos, se considera que el oxígeno carbonílico de la cetona es un sustituyente *oxo* en la cadena principal.

4-Metil-3-penten-2-ona

2-Metil-4-oxopentanal

En el sistema de la IUPAC no hay nombres de clase funcional para los aldehídos.

Aunque se prefiere la nomenclatura sustitutiva del tipo que se acaba de describir, las reglas de la IUPAC permiten también que las cetonas se nombren con nomenclatura de clase funcional. Los grupos unidos al grupo carbonilo se nombran con palabras separadas, seguidas de la palabra *cetona*. Los grupos se mencionan en orden alfabético.

$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3$ — Etil propil cetona

C_6H_5–$CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ — Bencil etil cetona

$H_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{=}CH_2$ — Divinil cetona

PROBLEMA 17.2

Convierta en nomenclatura sustitutiva cada uno de los siguientes nombres de la IUPAC de clase funcional.

a) Dibencil cetona
b) Etil isopropil cetona
c) Metil 2,2-dimetilpropil cetona
d) Alil metil cetona

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Primero se escribe la estructura que corresponde al nombre. La dibencil cetona tiene dos grupos bencilo unidos a un carbonilo.

C_6H_5–$\underset{1}{C}H_2\overset{O}{\overset{\|}{\underset{2}{C}}}\underset{3}{C}H_2$–$C_6H_5$ — Dibencil cetona

La cadena continua más larga contiene tres carbonos, y C-2 es el carbono del grupo carbonilo. La nomenclatura sustitutiva de la IUPAC para esta cetona es *1,3-difenil-2-propanona.*

Algunos de los nombres comunes aceptados para unas cetonas, en el sistema de la IUPAC, son los siguientes:

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ — Acetona

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ — Acetofenona

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ — Benzofenona

(El sufijo *-fenona* indica que el grupo acilo está fijo a un anillo de benceno.)

17.2 ESTRUCTURA Y ENLACE: EL GRUPO CARBONILO

Dos aspectos notables del grupo carbonilo son su *geometría* y su *polaridad*. La geometría coplanar de los enlaces del grupo carbonilo se aprecia en los modelos moleculares del formaldehído, el acetaldehído y la acetona de la figura 17.1. Los ángulos de enlace en el grupo carbonilo son 120°, aproximadamente, pero varían algo de un compuesto a otro, como se ve en los ejemplos de esa figura. La distancia del enlace C═O en los aldehídos y cetonas es 122 pm, bastante más corta que la distancia típica del enlace C—O, de 141 pm que hay en los alcoholes y los éteres.

Se pueden describir los enlaces en el formaldehído de acuerdo con un modelo de hibridación sp^2, análogo al del etileno (figura 17.2). Según este modelo, el enlace doble carbono-oxígeno se considera del tipo $\sigma + \pi$. El traslape de los orbitales híbridos sp^2 del carbono y el oxígeno forma el componente σ, mientras que el traslape paralelo de los orbitales $2p$ medio llenos forma el enlace π. Los pares solitarios del oxígeno del formaldehído ocupan orbitales híbridos sp^2, cuyos ejes están en el plano de la molécula.

El grupo carbonilo hace bastante polares a los aldehídos y las cetonas, y los momentos dipolares son notoriamente mayores que en los alquenos.

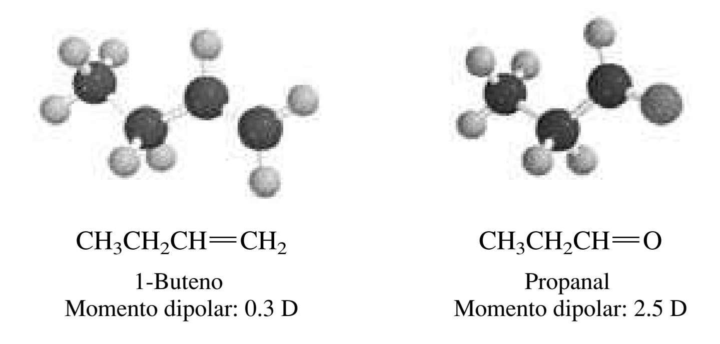
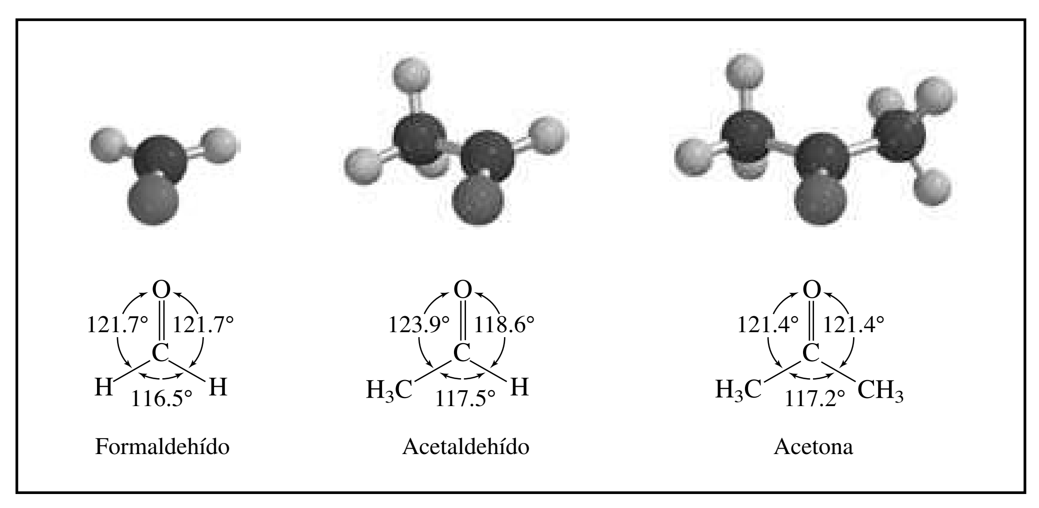
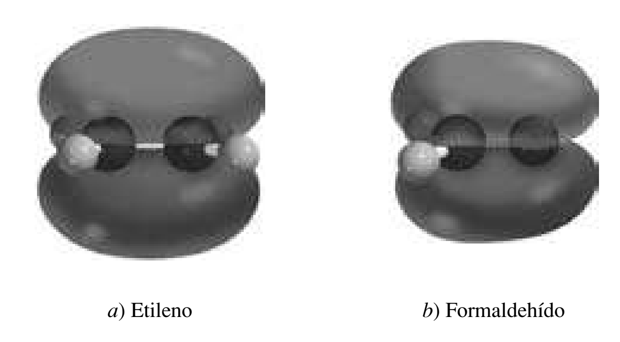


FIGURA 17.1 Los enlaces del carbono del grupo carbonilo están en el mismo plano y forman ángulos aproximados de 120° entre sí.





a) Etileno *b*) Formaldehído

FIGURA 17.2 Tanto *a*) el etileno como *b*) el formaldehído tienen la misma cantidad de electrones, y el carbono tiene hibridación sp^2 en ambos. En el formaldehído, uno de los carbonos está sustituido por un oxígeno con hibridación sp^2. Al igual que el enlace doble carbono-carbono del etileno, el enlace doble carbono-oxígeno del formaldehído está formado por un componente σ y uno π.

El grado en que un grupo carbonilo afecta a la distribución de carga en una molécula se observa en los mapas de potencial electrostático del 1-buteno y propanal (figura 17.3). Cuando la escala de colores se ajusta igual para ambas moléculas, se ve con claridad la separación mucho mayor de la carga positiva y negativa en el propanal, en comparación con el 1-buteno. La región de máximo potencial negativo en el 1-buteno se asocia con los electrones π de los carbonos del enlace doble, y los cálculos de orbitales moleculares indican una acumulación de carga negativa en los carbonos con enlace doble. Por otra parte, tanto el mapa de potencial electrostático como los cálculos de orbitales moleculares indican que el carbono carbonílico del propanal está polarizado positivamente, y que el oxígeno está polarizado negativamente.

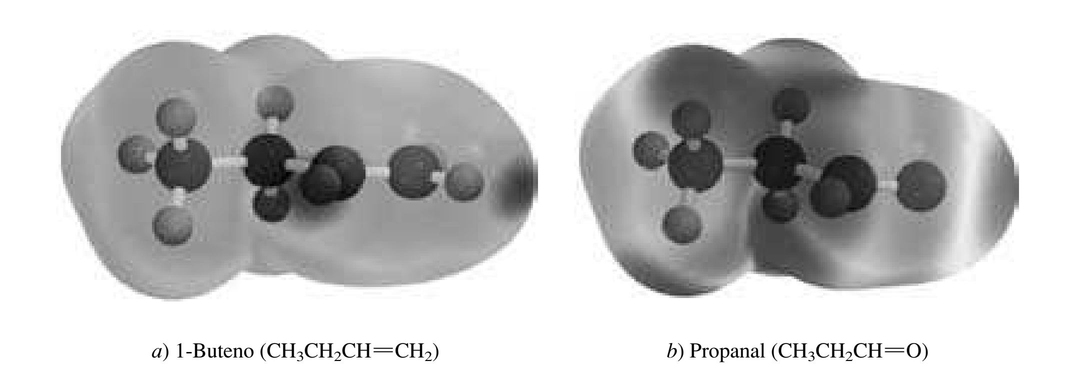
Las diversas formas de representar la polarización en un grupo carbonilo incluyen:

$$\overset{\delta+}{C}=\overset{\delta-}{O} \quad \text{o} \quad C \overset{+\!\!\longrightarrow}{=} O$$

y la descripción de resonancia

$$C=\ddot{\underset{..}{O}}: \longleftrightarrow \ ^{+}C-\ddot{\underset{..}{O}}:^{-}$$

Las características estructurales, en especial la naturaleza muy polar del grupo carbonilo, apuntan con claridad a la clase de química que se verá con aldehídos y cetonas en este capítulo.



a) 1-Buteno ($CH_3CH_2CH{=}CH_2$) *b*) Propanal ($CH_3CH_2CH{=}O$)

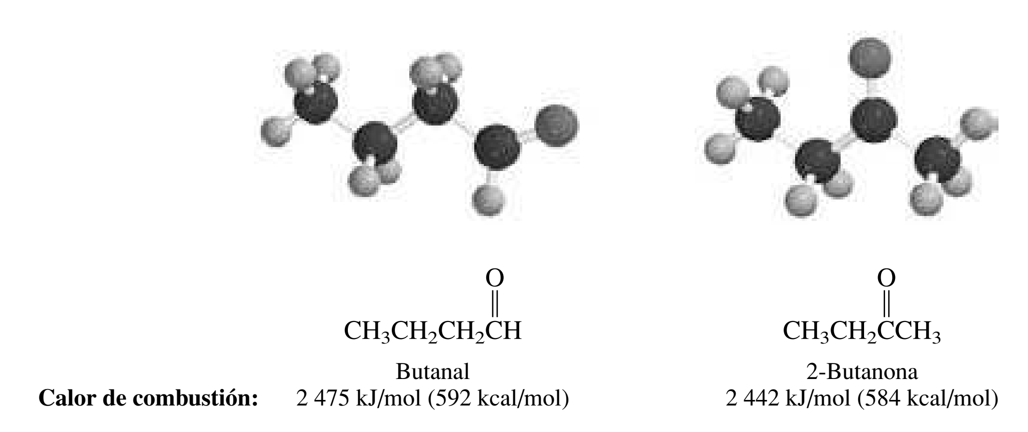
FIGURA 17.3 Mapas del potencial electrostático de *a*) 1-buteno y *b*) propanal. Los intervalos de color se ajustan a una escala común, para que puedan compararse directamente las distribuciones de carga en los dos compuestos. La región de máximo potencial negativo en el 1-buteno está asociada a los electrones π del enlace doble. La separación de cargas es mayor en el propanal. El carbono del grupo carbonilo es un sitio de potencial positivo. La región de máximo potencial negativo está cerca del oxígeno. (Vea sección a color, p. C-11.)

El carbono parcialmente positivo del C═O tiene carácter de carbocatión y es electrofílico. El arreglo plano de sus enlaces hace que dicho carbono esté relativamente libre y sea susceptible al ataque por nucleófilos. El oxígeno es parcialmente negativo y débilmente básico.

los nucleófilos atacan al carbono

C═O: ⟶ los electrófilos, en especial los protones, se unen al oxígeno

Los sustituyentes alquilo estabilizan un grupo carbonilo en forma muy parecida a como estabilizan los enlaces dobles carbono-carbono y los carbocationes: liberando electrones al carbono con hibridación sp^2. Así, como indican sus calores de combustión, la 2-butanona, una cetona, es más estable que su isómero butanal, un aldehído.



El carbono carbonílico de una cetona tiene dos grupos alquilo que liberan electrones; el mismo grupo de un aldehído sólo tiene uno. Así como un enlace doble disustituido en un alqueno es más estable que un enlace doble monosustituido, un carbonilo de cetona es más estable que uno de aldehído. Después se verá, en este capítulo, que los efectos estructurales en la *estabilidad* relativa de los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas son importantes para determinar su *reactividad* relativa.

17.3 PROPIEDADES FÍSICAS

En el apéndice 1 se muestran las constantes físicas, como puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidad en agua, de diversos aldehídos y cetonas.

En general, los aldehídos y las cetonas tienen puntos de ebullición más altos que los de los alquenos, porque son más polares, y son más intensas las fuerzas de atracción dipolo-dipolo entre las moléculas. Pero tienen puntos de ebullición menores que los de los alcoholes porque, a diferencia de los alcoholes, dos grupos carbonilo no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí.

	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	$CH_3CH_2CH{=}O$	$CH_3CH_2CH_2OH$
	1-Buteno	Propanal	1-Propanol
p. eb. (1 atm)	−6°C	49°C	97°C
Solubilidad en agua (g/100 ml)	Despreciable	20	Miscible en todas proporciones

El oxígeno carbonílico de aldehídos y cetonas puede formar puentes de hidrógeno con los protones de los grupos OH. Esto los hace más solubles en agua que los alquenos, pero menos solubles que los alcoholes.

PROBLEMA 17.3

Dibuje el puente de hidrógeno entre benzaldehído y agua.

17.4 FUENTES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Como se verá después en este capítulo y en el siguiente, los aldehídos y las cetonas intervienen en muchas de las reacciones más usadas en la síntesis orgánica. ¿De dónde provienen los aldehídos y las cetonas?

Muchos se encuentran en la naturaleza. Tanto en términos de variedad como de cantidad, los aldehídos y las cetonas están entre los productos naturales más comunes y conocidos. Algunos de ellos se ven en la figura 17.4.

Muchos aldehídos y cetonas se obtienen en el laboratorio a partir de alquenos, alquinos, arenos y alcoholes, mediante reacciones que usted ya conoce y que se resumen en la tabla 17.1.

Para los químicos sintéticos, las reacciones más importantes en la tabla 17.1 son las últimas dos: oxidación de alcoholes primarios a aldehídos y de alcoholes secundarios a cetonas. *En realidad, cuando se combinan con reacciones donde se obtienen alcoholes, los métodos de oxidación son tan versátiles que no será necesario introducir, en este capítulo, métodos nuevos para preparar aldehídos y cetonas*. Esto se ilustrará con algunos ejemplos.

Primero se verá cómo preparar un aldehído a partir de un ácido carboxílico. No hay buenos métodos para pasar directamente de RCO_2H a RCHO. En su lugar, se hará en forma indirecta, primero reduciendo el ácido carboxílico al alcohol primario correspondiente y, después, oxidando el alcohol primario a aldehído.

$$\underset{\text{Ácido carboxílico}}{RCO_2H} \xrightarrow{\text{reducción}} \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2OH} \xrightarrow{\text{oxidación}} \underset{\text{Aldehído}}{RCH{=}O}$$

$$\underset{\text{Ácido benzoico}}{C_6H_5COOH} \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4} \underset{\text{Alcohol bencílico (81\%)}}{C_6H_5CH_2OH} \xrightarrow[CH_2Cl_2]{\text{PDC}} \underset{\text{Benzaldehído (83\%)}}{C_6H_5CH{=}O}$$

Undecanal
(feromona sexual de la polilla cerera)

2-Heptanona
(componente de la feromona de alarma de las abejas)

trans-2-Hexenal
(feromona de alarma de la hormiga mirmecófila)

Citral
(presente en el aceite del pasto limón)

Civetona
(obtenida de las glándulas odoríferas del gato civeta africano)

Jasmona
(se encuentra en el aceite de jazmín)

FIGURA 17.4 Algunos aldehídos y cetonas de origen natural.

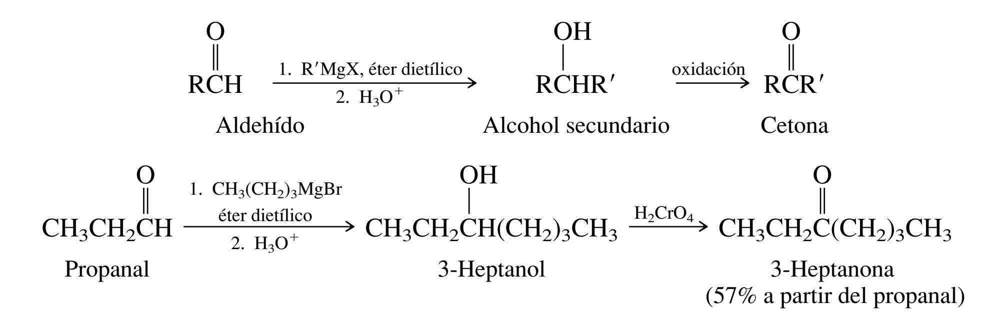
TABLA 17.1 Resumen de reacciones descritas en capítulos anteriores, con las que se obtienen aldehídos y cetonas

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Ozonólisis de alquenos (sección 6.20) Esta reacción de escisión se ve con más frecuencia en análisis estructural que en síntesis. La pauta de la sustitución en torno a un enlace doble se revela identificando los compuestos que contienen carbonilo y forman el producto. La hidrólisis del ozónido intermediario en presencia de zinc (medio reductor) permite aislar los aldehídos sin más oxidación.	$R(R')C{=}C(H)R'' \xrightarrow[2.\ H_2O,\ Zn]{1.\ O_3} RC(=O)R' + R''CH(=O)$ Alqueno → Dos compuestos carbonílicos 2,6-dimetil-2-octeno $\xrightarrow[2.\ H_2O,\ Zn]{1.\ O_3}$ $CH_3C(=O)CH_3 + HC(=O)CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ Acetona; 4-Metilhexanal (91%)
Hidratación de alquinos (sección 9.12) La reacción sucede a través de un enol intermediario, formado por la adición Markovnikov del agua al triple enlace.	$RC{\equiv}CR' + H_2O \xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4} RC(=O)CH_2R'$ Alquino → Cetona $HC{\equiv}C(CH_2)_5CH_3 + H_2O \xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4} CH_3C(=O)(CH_2)_5CH_3$ 1-Octino → 2-Octanona (91%)
Acilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos (sección 12.7) Los cloruros de acilo y los anhídridos de los ácidos carboxílicos acilan a los anillos aromáticos en presencia de cloruro de aluminio. La reacción es una sustitución electrofílica aromática, en la que se generan iones acilio y atacan al anillo.	$ArH + RC(=O)Cl \xrightarrow{AlCl_3} ArC(=O)R + HCl$ o $ArH + RC(=O)OC(=O)R \xrightarrow{AlCl_3} ArC(=O)R + RCO_2H$ $CH_3O{-}C_6H_5 + CH_3C(=O)OC(=O)CH_3 \xrightarrow{AlCl_3} CH_3O{-}C_6H_4{-}C(=O)CH_3$ Anisol; Anhídrido acético; *p*-Metoxiacetofenona (90 a 94%)
Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos (sección 15.10) El dicromato de piridinio (PDC) o el clorocromato de piridinio (PCC) en medio anhidro, como el diclorometano, oxidan a los alcoholes primarios formando aldehídos, y evitan la sobreoxidación que forma ácidos carboxílicos.	$RCH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{\text{PDC o PCC}} RCH(=O)$ Alcohol primario → Aldehído $CH_3(CH_2)_8CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PDC} CH_3(CH_2)_8CH(=O)$ 1-Decanol → Decanal (98%)
Oxidación de alcoholes secundarios a cetonas (sección 15.10) Existen muchos agentes oxidantes disponibles para convertir alcoholes secundarios en cetonas. Se pueden usar PDC o PCC, así como otros reactivos de Cr(VI), como el ácido crómico o el dicromato de potasio y ácido sulfúrico.	$RCH(OH)R' \xrightarrow{Cr(VI)} RC(=O)R'$ Alcohol secundario → Cetona $C_6H_5CH(OH)CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{ácido acético/agua}]{CrO_3} C_6H_5C(=O)CH_2CH_2CH_2CH_3$ 1-Fenil-1-pentanol → 1-Fenil-1-pentanona (93%)

PROBLEMA 17.4

¿Se puede usar la hidrogenación catalítica para reducir un ácido carboxílico a un alcohol primario en el primer paso de la secuencia $RCO_2H \longrightarrow RCH_2OH \longrightarrow RCHO$?

Con frecuencia es necesario preparar cetonas con procesos donde interviene la formación de un enlace carbono-carbono. En esos casos, en el método normal se combina la adición de un reactivo de Grignard a un aldehído, con la oxidación del alcohol secundario resultante:



PROBLEMA 17.5

Muestre cómo se podría preparar 2-butanona con un procedimiento en el cual todos los carbonos provengan del ácido acético (CH_3CO_2H).

Razonamiento hacia atrás (análisis retrosintético)

- las cetonas pueden obtenerse de los alcoholes secundarios

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3 \Rightarrow CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}H}CH_2CH_3$$

- los alcoholes secundarios se pueden preparar a partir de aldehídos y reactivos de Grignard

$$CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}H}-CH_2CH_3 \Rightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + BrMgCH_2CH_3$$

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \Rightarrow CH_3CH_2OH \qquad BrMgCH_2CH_3 \Rightarrow BrCH_2CH_3 \Rightarrow CH_3CH_2OH$$

- por consiguiente

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} CH_3CH_2OH \begin{cases} \xrightarrow{PCC} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \\ \xrightarrow[\text{calor}]{HBr} CH_3CH_2Br \end{cases}$$

$$CH_3CH_2Br \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{Mg} CH_3CH_2MgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} CH_3CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}H}CH_3 \xrightarrow{PCC} CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

El nombre *aldehído* se inventó para representar *al*cohol *deshid*rogenado, e indica que los aldehídos se relacionan con los alcoholes por la pérdida de hidrógeno.

Muchos aldehídos y cetonas de bajo peso molecular son sustancias industriales importantes. El formaldehído, materia prima de varios polímeros, se prepara por oxidación del metanol sobre un catalizador de óxido de plata o de hierro/óxido de molibdeno, a temperatura elevada.

$$\underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} + \underset{\text{Oxígeno}}{\tfrac{1}{2}O_2} \xrightarrow[500°C]{\text{catalizador}} \underset{\text{Formaldehído}}{HCH{=}O} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

Procesos parecidos se usan para convertir etanol en acetaldehído, y alcohol isopropílico en acetona.

Las "α-olefinas lineales" descritas en la sección 14.17 son materias primas en la preparación de diversos aldehídos, por reacción con monóxido de carbono. Al proceso se le llama **hidroformilación**.

$$\underset{\text{Alqueno}}{RCH{=}CH_2} + \underset{\text{Monóxido de carbono}}{CO} + \underset{\text{Hidrógeno}}{H_2} \xrightarrow{CO_2(CO)_8} \underset{\text{Aldehído}}{RCH_2CH_2CH{=}O}$$

El exceso de hidrógeno causa la hidrogenación del aldehído y permite adaptar el proceso a la preparación de alcoholes primarios. Más de 2×10^9 lb/año de diversos aldehídos y alcoholes se preparan en Estados Unidos por hidroformilación.

Varios aldehídos y cetonas se preparan, tanto en la industria como en el laboratorio, con una reacción llamada *condensación aldólica*, que se describirá con detalle en el capítulo 18.

17.5 REACCIONES DE ALDEHÍDOS Y CETONAS: REPASO Y PERSPECTIVA

La tabla 17.2 condensa las reacciones de aldehídos y cetonas que se han visto en capítulos anteriores. Todos son métodos valiosos para el químico sintético. Los grupos carbonilo proporcionan el acceso a los hidrocarburos, por reducción de Clemmensen o de Wolff-Kishner; a los alcoholes, por reducción o por reacción con reactivos de Grignard o de organolitio.

La propiedad más importante del grupo carbonilo es su tendencia a sufrir reacciones de *adición nucleofílica* del tipo representado por la ecuación general:

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{\overset{\delta+}{C}{=}\overset{\delta-}{O}} + \overset{\delta+}{X}{-}\overset{\delta-}{Y} \longrightarrow \underset{\text{Producto de la adición nucleofílica}}{Y{-}C{-}O{-}X}$$

Un átomo o grupo polarizado negativamente ataca al carbono polarizado positivamente del grupo carbonilo, en el paso determinante de la velocidad de estas reacciones. Por ejemplo, los reactivos de Grignard o los de organolitio, el hidruro de litio y aluminio y el borohidruro de sodio, reaccionan con los compuestos carbonílicos por adición nucleofílica.

En la sección siguiente se explorará el mecanismo de adición nucleofílica a aldehídos y cetonas. Se describirá allí su *hidratación*, reacción en la que se adiciona agua al grupo C═O. Después de usar esta reacción para establecer algunos principios generales, se revisarán varias reacciones de interés relacionadas con la síntesis, los mecanismos de reacción o la biología.

TABLA 17.2 Resumen de las reacciones de aldehídos y cetonas descritas en los capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reducción a hidrocarburos (sección 12.8) Dos métodos para convertir grupos carbonilo en unidades de metileno son la reducción de Clemmensen (amalgama de zinc y ácido clorhídrico concentrado) y la reducción de Wolff-Kishner (calor, con hidracina e hidróxido de potasio en un alcohol de alto punto de ebullición).	$RC(=O)R' \longrightarrow RCH_2R'$ Aldehído o cetona → Hidrocarburo Citronelal $\xrightarrow[\text{dietilenglicol, calor}]{H_2NNH_2,\ KOH}$ 2,6-Dimetil-2-octeno (80%)
Reducción a alcoholes (sección 15.2) Los aldehídos se reducen a alcoholes primarios, y las cetonas se reducen a alcoholes secundarios al usar una diversidad de agentes reductores. La hidrogenación catalítica sobre un catalizador metálico y la reducción con borohidruro de sodio o con hidruro de litio y aluminio son los métodos generales.	$RC(=O)R' \longrightarrow RCH(OH)R'$ Aldehído o cetona → Alcohol $CH_3O-C_6H_4-CH(=O) \xrightarrow[CH_3OH]{NaBH_4} CH_3O-C_6H_4-CH_2OH$ *p*-Metoxibenzaldehído → Alcohol *p*-metoxibencílico (96%)
Adición de reactivos de Grignard y compuestos de organolitio (secciones 14.6 y 14.7) Los aldehídos se convierten en alcoholes secundarios y las cetonas en alcoholes terciarios.	$RC(=O)R' + R''M \longrightarrow RC(O^-M^+)(R'')R' \xrightarrow{H_3O^+} RC(OH)(R'')R'$ Ciclohexanona + CH_3CH_2MgBr (Bromuro de etilmagnesio) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}}$ 1-Etilciclohexanol (74%) (HO, CH_2CH_3)

17.6 PRINCIPIOS DE LA ADICIÓN NUCLEOFÍLICA: HIDRATACIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Efectos de la estructura en el equilibrio: Los aldehídos y las cetonas reaccionan con el agua en un equilibrio rápido. El producto es un diol geminal, también llamado hidrato.

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{RC(=O)R'} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \xrightleftharpoons{\text{rápido}} \underset{\text{Diol geminal (hidrato)}}{RC(OH)_2R'} \qquad K_{hidr} = \frac{[\text{hidrato}]}{[\text{compuesto carbonílico}]}$$

TABLA 17.3 Constantes de equilibrio (K_{hidr}) y velocidades relativas de hidratación de algunos aldehídos y cetonas

Compuesto carbonílico	Hidrato	K_{hidr}*	Conversión porcentual en hidrato	Velocidad relativa†
$HC(=O)H$	$CH_2(OH)_2$	2 300	> 99.9	2 200
$CH_3C(=O)H$	$CH_3CH(OH)_2$	1.0	50	1.0
$(CH_3)_3CC(=O)H$	$(CH_3)_3CCH(OH)_2$	0.2	17	0.09
$CH_3C(=O)CH_3$	$(CH_3)_2C(OH)_2$	0.0014	0.14	0.0018

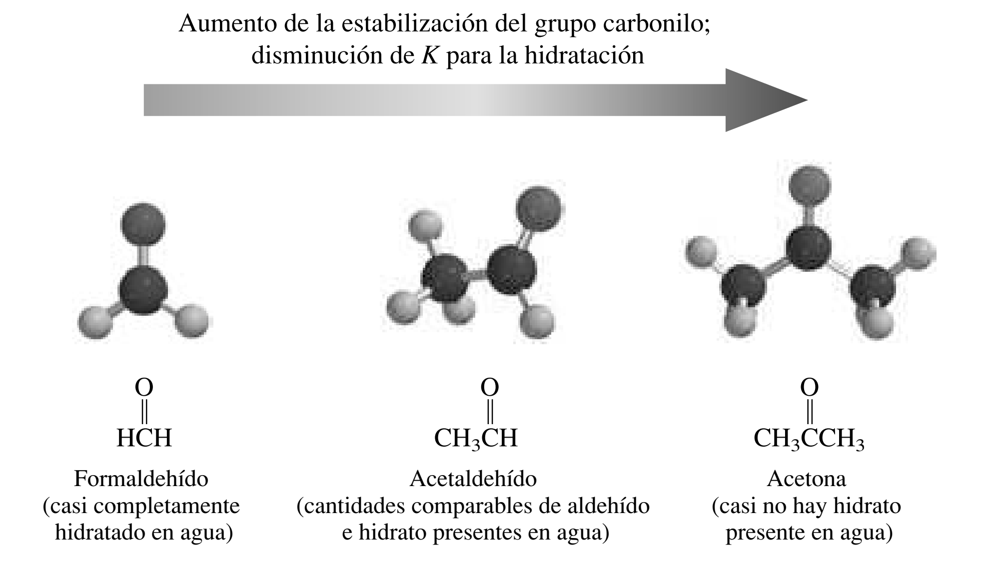
$*K_{hidr} = \frac{[\text{hidrato}]}{[\text{compuesto carbonílico}]}$.

†Solución neutra, 25°C.

En general, la reacción se clasifica como *adición*. Se adiciona agua al grupo carbonilo. El hidrógeno queda unido al oxígeno carbonílico, polarizado negativamente, y el hidroxilo al carbono, polarizado positivamente.

En la tabla 17.3 se comparan las constantes de equilibrio, K_{hidr}, para la hidratación de algunos aldehídos y cetonas simples. La posición del equilibrio depende de qué grupos estén unidos al C═O, y de cómo afecten su ambiente *estérico* y *electrónico*. Ambos contribuyen, pero el efecto electrónico controla la K_{hidr} más que el estérico.

Se verá primero el efecto electrónico de los grupos alquilo contra el de los átomos de hidrógeno unidos al C═O. Los sustituyentes alquilo estabilizan al C═O, haciendo al carbonilo de la cetona más estable que el del aldehído. Como en todos los equilibrios, los factores que estabilizan a los reactivos disminuyen la constante de equilibrio. Así, el grado de hidratación disminuye a medida que aumenta la cantidad de grupos alquilo en el carbonilo.



Un ejemplo notable del efecto electrónico sobre la estabilidad del grupo carbonilo, y su relación con la constante de equilibrio de hidratación, se observa en el caso de la hexafluoroacetona. A diferencia de la insignificante hidratación de la acetona, la hexafluoroacetona se hidrata por completo.

$$CF_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CF_3 + H_2O \rightleftharpoons CF_3\underset{OH}{\overset{OH}{C}}CF_3 \qquad K_{hidr} = 22\,000$$

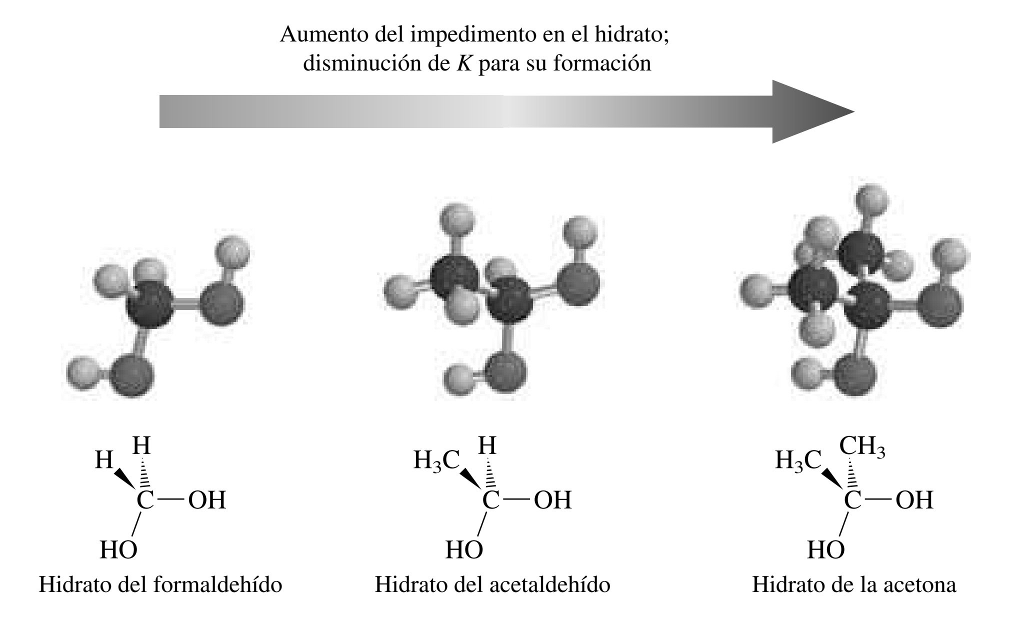
Hexafluoroacetona — Agua — 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2,2-propanodiol

En lugar de estabilizar al grupo carbonilo donando electrones como los sustituyentes alquilo, los grupos trifluorometilo lo desestabilizan, al retirar electrones. Un grupo carbonilo menos estabilizado se asocia con una mayor constante de equilibrio en la adición.

PROBLEMA 17.6

Cloral es uno de los nombres comunes del tricloroetanal. Una solución de cloral en agua se llama *hidrato de cloral*, y este material es protagonista de incontables historias de detectives, como en la notoria caída por *knockout* de "Mickey Finn". Escriba una fórmula estructural del hidrato de cloral.

Ahora se pondrá atención a los efectos estéricos, analizando cómo el tamaño de los grupos unidos al C═O afectan la K_{hidr}. Los ángulos de enlace en el carbono disminuyen de ≈120° a ≈109.5°, a medida que la hibridación cambia de sp^2 en el reactivo (aldehído o cetona) a sp^3 en el producto (hidrato). El aumento del impedimento que esto produce se tolera mejor en el hidrato y K_{hidr} es mayor cuando los grupos son pequeños (hidrógeno) que cuando son grandes (alquilo).



Hidrato del formaldehído — Hidrato del acetaldehído — Hidrato de la acetona

Los efectos electrónicos y estéricos operan en la misma dirección. Ambos hacen que las constantes de equilibrio para la hidratación de los aldehídos sean mayores que las de las cetonas.

MECANISMO 17.1 Hidratación de un aldehído o una cetona en solución básica

Reacción general:

$$R(R')C{=}O + H_2O \xrightleftharpoons{HO^-} R(R')C(OH)OH$$

Aldehído o cetona — Agua — Diol geminal

Paso 1: Adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo.

$$HO^- + R(R')C{=}O \xrightleftharpoons{\text{lenta}} R(R')C(OH)O^-$$

Hidróxido — Aldehído o cetona — Ion alcóxido intermediario

Paso 2: Transferencia de un protón del agua al intermediario formado en el paso 1.

$$R(R')C(OH)O^- + H{-}OH \xrightleftharpoons{\text{rápida}} R(R')C(OH)O{-}H + {}^-OH$$

Ion alcóxido intermediario — Agua — Diol geminal — Hidróxido

Efectos de la estructura sobre la velocidad: Los efectos electrónicos y estéricos influyen en la velocidad de la hidratación de la misma manera que afectan al equilibrio. En realidad, los datos de velocidad y equilibrio que se muestran en la tabla 17.3 son casi iguales.

La hidratación de aldehídos y cetonas es una reacción rápida que alcanza con rapidez el equilibrio; pero es más rápida en solución ácida o básica que en solución neutra. Así, en lugar de un solo mecanismo de hidratación se analizarán dos mecanismos, uno para la solución básica y el otro para la solución ácida.

Mecanismo de la hidratación catalizada por bases: El mecanismo catalizado por bases (mecanismo 17.1) es un proceso en dos etapas, en el que el primero es el que determina la velocidad. En ese paso, el ion hidróxido, nucleofílico, ataca al grupo carbonilo y forma un enlace con el carbono. El producto del paso 1 es un ion alcóxido. Este ion alcóxido sustrae un protón del agua, en el paso 2, formando el diol geminal. El segundo paso, al igual que en todas las demás transferencias de protón entre oxígenos que se han visto, es rápido.

El papel del catalizador básico (HO^-) es aumentar la velocidad del paso de la adición nucleofílica. El ion hidróxido, el nucleófilo en la reacción catalizada por base, es mucho más reactivo que una molécula de agua, que es el nucleófilo en soluciones neutras.

Los aldehídos reaccionan con más rapidez que las cetonas casi por las mismas razones por las que sus constantes de equilibrio de hidratación son más favorables. El cambio de hibridación $sp^2 \rightarrow sp^3$ que sufre el carbono carbonílico en la hidratación se desarrolla parcialmente en el estado de transición para el paso de la adición nucleofílica, determinante de la velocidad (figura 17.5). Los grupos alquilo en el sitio de reacción aumentan la energía de activación al disminuir en forma simultánea la energía del estado inicial (las cetonas tienen un grupo carbonilo más estabilizado que los aldehídos) y elevar la energía del estado de transición (un efecto estérico por el tamaño de los grupos).

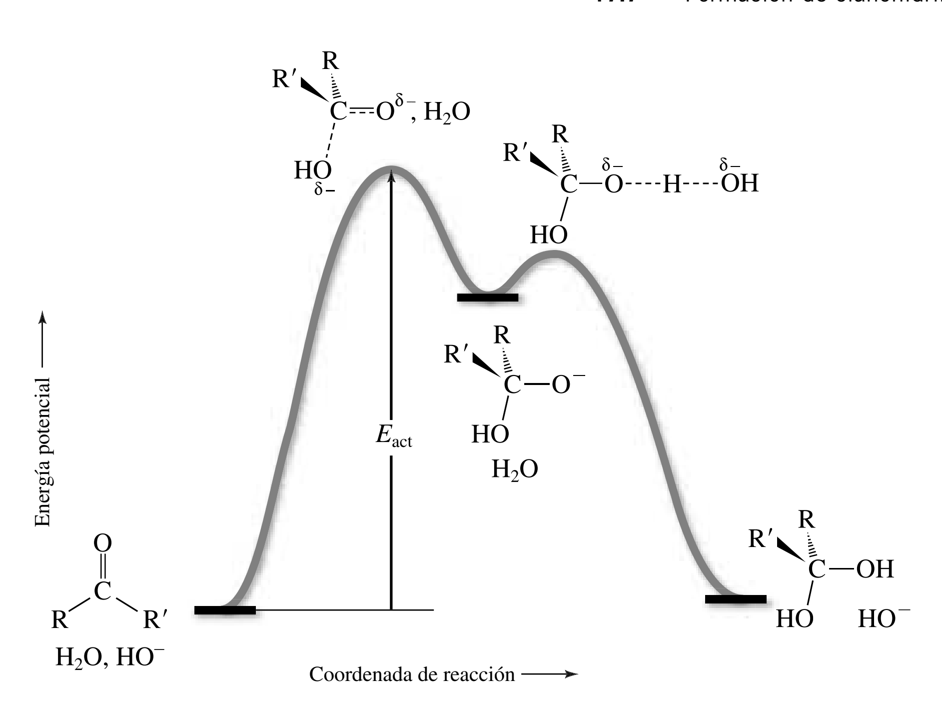


FIGURA 17.5 Diagrama de energía potencial para la hidratación de un aldehído o una cetona catalizada por ácidos.

Mecanismo de la hidratación catalizada por ácidos: En la hidratación catalizada por ácidos intervienen tres pasos (mecanismo 17.2). El primero y el último son transferencias rápidas de protón entre oxígenos. El segundo es una adición nucleofílica. El catalizador ácido activa al grupo carbonilo para su ataque por una molécula de agua, débilmente nucleofílica. La protonación del oxígeno hace que el carbono carbonílico de un aldehído o de una cetona sea mucho más electrofílico. Expresado en términos de resonancia, el carbonilo protonado tiene mayor grado de carácter de carbocatión que un carbonilo no protonado.

$$\text{C}{=}\overset{+}{\text{O}}\text{:}-\text{H} \longleftrightarrow {}^{+}\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{:}-\text{H}$$

Los efectos estéricos y electrónicos influyen en la velocidad de la adición nucleofílica a un grupo carbonilo protonado en forma muy semejante a como lo hacen en el caso de uno neutro, y los aldehídos protonados reaccionan con más rapidez que las cetonas protonadas.

Con esto como antecedente, ahora se examinarán los principios de la adición nucleofílica aplicados a las reacciones características de aldehídos y cetonas. Se empieza con la adición de cianuro de hidrógeno.

17.7 FORMACIÓN DE CIANOHIDRINAS

El producto de la adición de cianuro de hidrógeno a un aldehído o una cetona contiene un grupo hidroxilo y un grupo ciano, al mismo tiempo, enlazados al mismo carbono. A los compuestos de este tipo se les llama **cianohidrinas**.

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{\text{R}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{R}'} + \underset{\text{Cianuro de hidrógeno}}{\text{HC}{\equiv}\text{N}} \longrightarrow \underset{\text{Cianohidrina}}{\text{R}\overset{\text{OH}}{\underset{\text{C}\equiv\text{N}}{\text{C}}}\text{R}'}$$

MECANISMO 17.2 Hidratación de un aldehído o una cetona en solución ácida

Reación general:

H_3O^+

Aldehído o cetona | Agua | Diol geminal

Paso 1: Protonación del oxígeno carbonílico

rápida

Aldehído o cetona | Ion hidronio | Ácido conjugado del compuesto carbonílico | Agua

Paso 2: Adición nucleofílica al aldehído o cetona protonados

lenta

Agua | Ácido conjugado del compuesto carbonílico | Ácido conjugado del diol geminal

Paso 3: Transferencia de protón, del ácido conjugado del diol geminal, a una molécula de agua

rápida

Agua | Ácido conjugado del diol geminal | Ion hidronio | Diol geminal

El mecanismo de la formación de cianohidrinas se describe en el mecanismo 17.3. Es análogo al de la hidratación catalizada por bases, en el que el nucleófilo (ion cianuro) ataca al carbono carbonílico en el primer paso de la reacción, y sigue la transferencia de protón del oxígeno carbonílico en el segundo paso.

La adición de cianuro de hidrógeno está catalizada por el ion cianuro, pero el HCN es un ácido demasiado débil para suministrar suficiente $:\bar{C}{\equiv}N:$ para que la reacción avance con una velocidad razonable. En consecuencia, las cianohidrinas se preparan, por lo general, agregando un ácido a una solución que contenga el compuesto carbonílico y cianuro de sodio o de potasio. Con este procedimiento se asegura que siempre haya ion cianuro libre en cantidades suficientes para aumentar la velocidad de la reacción.

MECANISMO 17.3 Formación de cianohidrinas

Reación general:

$$R(R')C{=}O + H{-}C{\equiv}N \longrightarrow N{\equiv}C{-}C(R)(R'){-}OH$$

Aldehído o cetona — Cianuro de hidrógeno — Cianohidrina

Paso 1: Ataque nucleofílico por el carbono del ion cianuro, con carga negativa, al carbono carbonílico del aldehído o la cetona. El ácido cianhídrico mismo no es muy nucleofílico y no se ioniza formando ion cianuro en grado considerable. Por consiguiente, se usa una fuente de ion cianuro, como por ejemplo NaCN o KCN.

$$:N{\equiv}C:^{-} + R(R')C{=}\ddot{O}: \longrightarrow :N{\equiv}C{-}C(R)(R'){-}\ddot{O}:^{-}$$

Ion cianuro — Aldehído o cetona — Base conjugada de la cianohidrina

Paso 2: El ion alcóxido formado en el primer paso sustrae un protón del cianuro de hidrógeno. Este paso forma el producto, cianohidrina, y regenera al ion cianuro.

$$:N{\equiv}C{-}C(R)(R'){-}\ddot{O}:^{-} + H{-}C{\equiv}N: \longrightarrow :N{\equiv}C{-}C(R)(R'){-}\ddot{O}H + ^{-}:C{\equiv}N:$$

Base conjugada de la cianohidrina — Cianuro de hidrógeno — Cianohidrina — Ion cianuro

La formación de cianohidrinas es reversible, y la posición del equilibrio depende de los factores estéricos y electrónicos que gobiernan la adición nucleofílica a los grupos carbonilo, que se describió en la sección anterior. Los aldehídos y las cetonas no impedidas dan buenos rendimientos de cianohidrinas.

$$\text{2,4-}Cl_2C_6H_3CH{=}O \xrightarrow[\text{después HCl}]{\text{NaCN, éter dietílico-agua;}} \text{2,4-}Cl_2C_6H_3CH(OH)C{\equiv}N$$

2,4-Diclorobenzaldehído — Cianohidrina del 2,4-diclorobenzaldehído (100%)

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[\text{después } H_2SO_4]{NaCN,\ H_2O} CH_3C(OH)(C{\equiv}N)CH_3$$

Acetona — Cianohidrina de la acetona (77 a 78%)

En la nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, las cianohidrinas se nombran como hidroxi derivados de los nitrilos. Como no se describirá la nomenclatura de los nitrilos sino hasta la sección 20.1, se llamará a las cianohidrinas como derivados del aldehído o la cetona precursores, como se ve en los ejemplos. Esto se apega a la práctica de la mayoría de los químicos.

FIGURA 17.6 La hidrólisis de la amigdalina produce cianohidrina del benzaldehído, que se disocia en benzaldehído y cianuro de hidrógeno.

Amigdalina ($C_{20}H_{27}NO_{11}$)

H_2O ↓ Enzima

Gentiobiosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) + Cianohidrina del benzaldehído ⟶ Benzaldehído + Cianuro de hidrógeno (H—C≡N)

La conversión de aldehídos y cetonas en cianohidrinas tiene valor en síntesis, porque:

1. Se forma un nuevo enlace carbono-carbono.
2. El grupo —C≡N se puede convertir en —C(=O)OH (sección 19.12) y —CH_2NH_2 (sección 22.9).
3. El grupo —OH puede sufrir transformaciones de grupo funcional.

PROBLEMA 17.7

El *metacrilonitrilo* es un producto industrial que se usa para fabricar plásticos y fibras. Un método para prepararlo es la deshidratación de la cianohidrina de la acetona, catalizada por ácido. Deduzca la estructura del *metacrilonitrilo*.

Las cianohidrinas se encuentran en la naturaleza, con frecuencia como derivados en los que se ha modificado el grupo —OH a —OR, donde R es una unidad de carbohidrato. Estos compuestos, llamados *glicósidos cianogénicos*, están muy difundidos en las plantas. Por ejemplo, la amigdalina se encuentra en las almendras amargas y en los huesos de ciruela, durazno, chabacano y frutas análogas. Su estructura y comportamiento en la hidrólisis se muestran en la figura 17.6. La hidrólisis de la amigdalina, catalizada por ácido, produce la cianohidrina del benzaldehído, que se disocia en benzaldehído y cianuro de hidrógeno. Dependiendo de la cantidad presente y de la forma en que se preparen los alimentos con plantas que contengan glicósidos cianogénicos, se pueden producir concentraciones tóxicas de cianuro de hidrógeno.

PROBLEMA 17.8

La ginocardina es un glicósido cianogénico natural, cuya estructura se muestra abajo. ¿Qué cianohidrina se esperaría que se forme por hidrólisis de la ginocardina, y a qué cetona corresponde esa cianohidrina?

Ginocardina

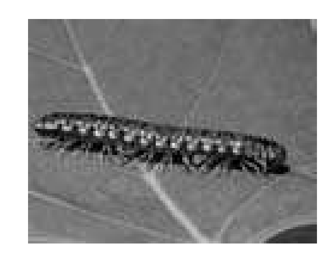


FIGURA 17.7 Cuando se les molesta, los milpiés se protegen liberando por sus poros cianohidrina del benzaldehído, para amedrentar a sus depredadores.

Los compuestos cianogénicos no se limitan a las plantas. La secreción defensiva de muchas especies de milpiés contienen los productos de la disociación de las cianohidrinas. Esos milpiés (figura 17.7) almacenan en cámaras separadas dentro de sus organismos, ya sea la cianohidrina del benzaldehído, o un derivado de ella, y la enzima que cataliza su hidrólisis. Cuando el milpiés está en tensión, se mezcla el contenido de las dos cámaras y los productos de la hidrólisis, con ellos el HCN, se liberan por los poros del milpiés para amedrentar a insectos y aves depredadores.

17.8 FORMACIÓN DE ACETALES

Muchas de las reacciones más interesantes y útiles de los aldehídos y cetonas implican la transformación del producto inicial de la adición nucleofílica a alguna otra sustancia, bajo las condiciones de reacción. Un ejemplo es la reacción de los aldehídos con alcoholes, bajo condiciones de catálisis ácida. El producto esperado de la adición nucleofílica del alcohol al grupo carbonilo se llama **hemiacetal**. En realidad, el producto que se aísla corresponde a la reacción de un mol del aldehído con *dos* moles del alcohol, para producir *diéteres geminales*, llamados **acetales**:

$$RCH{=}O \underset{}{\overset{R'OH,\ H^+}{\rightleftharpoons}} RCH(OH)(OR') \overset{R'OH,\ H^+}{\rightleftharpoons} RCH(OR')_2 + H_2O$$

Aldehído — Hemiacetal — Acetal — Agua

$$C_6H_5CH{=}O + 2CH_3CH_2OH \xrightarrow{HCl} C_6H_5CH(OCH_2CH_3)_2 + H_2O$$

Benzaldehído — Etanol — Acetal dietílico del benzaldehído (66%) — Agua

El mecanismo de la formación del acetal dietílico del benzaldehído, que se lleva a cabo en dos etapas, se presenta en el mecanismo 17.4. La primera etapa (pasos 1 a 3) implica la formación de un hemiacetal; en la segunda etapa (pasos 4 a 7) el hemiacetal se convierte en acetal. La primera etapa está caracterizada por la adición nucleofílica al grupo carbonilo, y la química de los carbocationes caracteriza a la segunda. El carbocatión intermediario clave se estabiliza por la liberación de electrones del oxígeno.

$$C_6H_5{-}\overset{+}{C}H{-}\ddot{O}CH_2CH_3 \longleftrightarrow C_6H_5{-}CH{=}\overset{+}{O}CH_2CH_3$$

Forma resonante particularmente estable: satisface la regla del octeto para el carbono y el oxígeno.

MECANISMO 17.4 Formación del acetal a partir de benzaldehído y etanol

Reacción general:

$$C_6H_5CH{=}O + 2CH_3CH_2OH \xrightleftharpoons{HCl} C_6H_5CH(OCH_2CH_3)_2 + H_2O$$

Benzaldehído; Etanol; Acetal dietílico del benzaldehído; Agua

Pasos 1 a 3: Adición nucleofílica, catalizada por ácido, de 1 mol de etanol al grupo carbonilo. Los detalles de estos pasos son análogos a los tres pasos de la hidratación catalizada por ácidos del mecanismo 17.2. El producto de estos tres pasos es un hemiacetal.

$$C_6H_5CH{=}O + CH_3CH_2OH \xrightleftharpoons{HCl} C_6H_5CH(OH)OCH_2CH_3$$

Benzaldehído; Etanol; Hemiacetal etílico del benzaldehído

Pasos 4 y 5: Conversión del hemiacetal en un carbocatión. Estos pasos son análogos a la formación de los carbocationes en las reacciones de alcoholes catalizadas por ácidos.

$$C_6H_5CH(OH)OCH_2CH_3 + H_3O^+ \rightleftharpoons C_6H_5\overset{+}{C}H{-}OCH_2CH_3 + 2H_2O$$

Hemiacetal etílico del benzaldehído; Ion hidronio; Carbocatión intermediario; Agua

Paso 6: Ataque nucleofílico por el etanol al carbocatión.

$$C_6H_5\overset{+}{C}H{-}OCH_2CH_3 + CH_3CH_2OH \rightleftharpoons C_6H_5CH(OCH_2CH_3){-}\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3$$

Carbocatión intermediario; Etanol; Ácido conjugado del producto

Paso 7: Transferencia de protón, del ácido conjugado del producto, al etanol.

$$C_6H_5CH(OCH_2CH_3){-}\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3 + CH_3CH_2OH \rightleftharpoons C_6H_5CH(OCH_2CH_3)_2 + CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2$$

Ácido conjugado del producto; Etanol; Acetal dietílico del benzaldehído; Ácido conjugado del etanol

PROBLEMA 17.9

Es importante comprender bien el mecanismo 17.4, escribiendo las ecuaciones de los pasos 1 a 3 y 4 a 5. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

La posición del equilibrio es favorable para la formación de acetales a partir de la mayoría de los aldehídos, en especial, cuando hay un exceso de alcohol en forma de disolvente de la reacción. Para la mayor parte de las cetonas, la posición del equilibrio es desfavorable y se deben usar otros métodos para la preparación de acetales a partir de acetonas.

Cetal es un término aceptable para la subcategoría de acetales formados a partir de cetonas. Fue eliminado de la nomenclatura de la IUPAC, pero se continuó usando, tanto, que se volvió a incluir.

Los *dioles*, con dos grupos hidroxilo en relación 1,2 o 1,3, producen *acetales cíclicos* al reaccionar con aldehídos o cetonas. Los acetales cíclicos de cinco miembros, derivados del etilenglicol (1,2-etanodiol), son los ejemplos más comunes. Con frecuencia, se favorece la posición del equilibrio eliminando el agua formada en la reacción mediante una destilación azeotrópica, con benceno o tolueno:

$$CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{benceno}]{\text{ácido } p\text{-toluenosulfónico}} \text{2-hexil-1,3-dioxolano (C-2: H, } (CH_2)_5CH_3) + H_2O$$

Heptanal | Etilenglicol | 2-Hexil-1,3-dioxolano (81%) | Agua

$$C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{benceno}]{\text{ácido } p\text{-toluenosulfónico}} \text{1,3-dioxolano (C-2: } C_6H_5CH_2, CH_3) + H_2O$$

Bencil metil cetona | Etilenglicol | 2-Bencil-2-metil-1,3-dioxolano (78%) | Agua

PROBLEMA 17.10

Escriba las estructuras de los acetales cíclicos formados en cada una de las siguientes reacciones.

a) Ciclohexanona y etilenglicol
b) Benzaldehído y 1,3-propanodiol
c) Isobutil metil cetona y etilenglicol
d) Isobutil metil cetona y 2,2-dimetil-1,3-propanodiol

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Los acetales cíclicos derivados del etilenglicol contienen un anillo de 1,3-dioxolano, de cinco miembros.

$$\text{ciclohexanona} + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{H^+} \text{acetal espiro (ciclohexano–1,3-dioxolano)}$$

Ciclohexanona | Etilenglicol | Acetal de la ciclohexanona y el etilenglicol

Los acetales son susceptibles a la hidrólisis en ácido acuoso:

$$R\overset{OR''}{\underset{OR''}{C}}R' + H_2O \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + 2R''OH$$

Acetal | Agua | Aldehído o cetona | Alcohol

Esta reacción no es más que la inversa de aquélla con la que se forman los acetales; la formación de los acetales se favorece con exceso de alcohol, y la hidrólisis se favorece con exceso de agua. La formación y la hidrólisis de los acetales comparten el mismo mecanismo, pero lo recorren en direcciones opuestas. En la siguiente sección usted verá una forma ingeniosa de aplicar la formación y la hidrólisis de acetales en química orgánica sintética.

PROBLEMA 17.11

En el problema 17.9 se le pidió que escribiera detalles del mecanismo que describe la formación del acetal dietílico del benzaldehído a partir de benzaldehído y etanol. Escriba un mecanismo paso a paso, de la hidrólisis ácida de este acetal.

17.9 ACETALES COMO GRUPOS PROTECTORES

A veces, en una síntesis orgánica sucede que uno de los reactivos contiene un grupo funcional que es incompatible con las condiciones de la reacción. Vea, por ejemplo, la conversión

$$\underset{\text{5-Hexin-2-ona}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2C\equiv CH} \longrightarrow \underset{\text{5-Heptin-2-ona}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2C\equiv CCH_3}$$

Parece que todo lo que se necesita es preparar el anión acetilénico $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2C\equiv\bar{C}\!:$ para después alquilarlo con yoduro de metilo (sección 9.6). Sin embargo, existe una complicación. El grupo carbonilo del alquino inicial no soporta las condiciones fuertemente básicas que se requieren para la formación del anión, y tampoco se mantiene en una solución que contenga carbaniones. Los iones acetiluro se adicionan a los grupos carbonilo (sección 14.8). Por tanto, el anión necesario es inaccesible.

La estrategia que se adopta en forma rutinaria es *proteger* al grupo carbonilo durante las reacciones con las que es incompatible, y después *remover* el grupo protector en un paso siguiente. Los acetales, en especial los derivados del etilenglicol, están entre los grupos más útiles para proteger los carbonilos, porque se pueden introducir y eliminar con facilidad. Un hecho clave es que los acetales se parecen a los éteres al ser inertes a muchos de los reactivos, como los hidruros reductores y los compuestos organometálicos, que reaccionan con facilidad con los grupos carbonilo. La secuencia de abajo es la que se usa en realidad para hacer la transformación que se desea.

a) Protección del grupo carbonilo

$$\underset{\text{5-Hexin-2-ona}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2C\equiv CH} \xrightarrow[\text{ácido } p\text{-toluenosulfónico, benceno}]{HOCH_2CH_2OH} \underset{\text{Acetal del reactivo (80\%)}}{H_3C\text{–C(OCH}_2\text{CH}_2\text{O)–}CH_2CH_2C\equiv CH}$$

b) Alquilación del alquino

$$H_3C\text{–C(OCH}_2\text{CH}_2\text{O)–}CH_2CH_2C\equiv CH \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} H_3C\text{–C(OCH}_2\text{CH}_2\text{O)–}CH_2CH_2C\equiv\bar{C}\!: \xrightarrow{CH_3I} \underset{\text{Acetal del producto (78\%)}}{H_3C\text{–C(OCH}_2\text{CH}_2\text{O)–}CH_2CH_2C\equiv CCH_3}$$

c) Desprotección del grupo carbonilo, por hidrólisis

$$\text{(2-metil-1,3-dioxolano-2-il)}\ H_3C-C(OCH_2CH_2O)-CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[HCl]{H_2O} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3$$

5-Heptin-2-ona (96%)

Aunque al proteger y desproteger al grupo carbonilo se agregan dos pasos al procedimiento de síntesis, ambos son esenciales para el éxito. La táctica de proteger el grupo funcional se encuentra con frecuencia en química orgánica preparativa, y se ha dado bastante atención al diseño de grupos protectores eficaces para obtener una diversidad de funcionalidades.

PROBLEMA 17.12

La formación de acetales es una reacción característica de aldehídos y cetonas, pero no de los ácidos carboxílicos. Indique cómo podría aprovecharse para usar un grupo protector de acetal cíclico en la siguiente síntesis:

Convertir $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$ en $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-CH_2OH$

17.10 REACCIÓN CON AMINAS PRIMARIAS: IMINAS

Al igual que la formación de acetales, la reacción de aldehídos y cetonas con aminas primarias, compuestos del tipo RNH_2 y $ArNH_2$, es un proceso en dos etapas. La primera etapa es una adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo, para formar un compuesto llamado **carbinolamina**. La segunda etapa es la deshidratación de la carbinolamina para obtener el producto aislado de la reacción, una **imina** *N*-alquil o *N*-aril sustituida.

A veces se les llama **bases de Schiff** a las iminas *N*-sustituidas, en honor a Hugo Schiff, químico alemán que describió su formación en 1864.

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + R''\ddot{N}H_2 \underset{}{\overset{\text{adición}}{\rightleftharpoons}} R\overset{OH}{\overset{|}{C}}R'(-H\ddot{N}R'') \underset{}{\overset{\text{eliminación}}{\rightleftharpoons}} R\overset{:NR''}{\overset{\|}{C}}R' + H_2O$$

Aldehído o cetona | Amina primaria | Carbinolamina | Imina *N*-sustituida | Agua

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + CH_3NH_2 \longrightarrow C_6H_5CH{=}NCH_3$$

Benzaldehído | Metilamina | *N*-Bencilidenometilamina (70%)

$$C_6H_{10}{=}O + (CH_3)_2CHCH_2NH_2 \longrightarrow C_6H_{10}{=}NCH_2CH(CH_3)_2$$

Ciclohexanona | Isobutilamina | *N*-Ciclohexilidenisobutilamina (79%)

En el mecanismo 17.5 se muestra la reacción entre el benzaldehído y la metilamina del primer ejemplo. Los dos primeros pasos conducen a la carbinolamina, y los últimos tres muestran la deshidratación de la carbinolamina para formar la imina. El paso 4, paso clave en la fase de deshidratación, es el que determina la velocidad cuando la reacción se lleva a cabo en solución ácida. Sin embargo, si la solución es demasiado ácida, la protonación de la amina bloquea el paso 1.

La edición de diciembre de 2000 del *Journal of Chemical Education* (pp. 1644-1648) contiene un artículo cuyo título traducido es “Carbinolaminas y dioles geminales en la química orgánica de ambientes acuosos”.

MECANISMO 17.5 Formación de la imina a partir de benzaldehído y metilamina

Reacción general:

$$C_6H_5CH{=}O + CH_3NH_2 \longrightarrow C_6H_5CH{=}NCH_3 + H_2O$$

Benzaldehído Metilamina *N*-Bencilidenometilamina Agua

Paso 1: La amina actúa como nucleófilo y ataca al grupo carbonilo, formando un enlace C—N.

$$CH_3\ddot{N}H_2 + C_6H_5CH{=}O \rightleftharpoons C_6H_5CH(O^-)(\overset{+}{N}H_2CH_3)$$

Metilamina Benzaldehído Primer intermediario

Paso 2: En un disolvente como el agua, las transferencias de protón convierten al intermediario dipolar en la carbinolamina.

$$C_6H_5CH(O^-)(\overset{+}{N}H_2CH_3) + H{-}\overset{+}{O}H_2 + H_2O \rightleftharpoons C_6H_5CH(OH)(NHCH_3) + H_2O + H{-}\overset{+}{O}H_2$$

Primer intermediario Carbinolamina

Paso 3: La etapa de deshidratación comienza con la protonación del oxígeno de la carbinolamina.

$$C_6H_5CH(OH)(NHCH_3) + H_3O^+ \rightleftharpoons C_6H_5CH(\overset{+}{O}H_2)(NHCH_3) + H_2O$$

Carbinolamina intermediaria Ion hidronio Carbinolamina *O*-protonada Agua

Paso 4: El oxígeno protonado de la carbinolamina protonada pierde agua para formar un carbocatión estabilizado por el nitrógeno.

$$C_6H_5CH(\overset{+}{O}H_2)(NHCH_3) \xrightleftharpoons{-H_2O,\ lenta} C_6H_5\overset{+}{C}H{-}\ddot{N}HCH_3 \longleftrightarrow C_6H_5CH{=}\overset{+}{N}HCH_3$$

Carbinolamina *O*-protonada Carbocatión estabilizado por el nitrógeno

Paso 5: El carbocatión estabilizado por el nitrógeno es el ácido conjugado de la imina. Por transferencia de protón al agua se forma la imina.

$$H_2O + C_6H_5CH{=}\overset{+}{N}HCH_3 \longrightarrow H_3O^+ + C_6H_5CH{=}\ddot{N}CH_3$$

Agua Carbocatión estabilizado por el nitrógeno Ion hidronio *N*-Bencilidenometilamina

Hay un pH óptimo, por lo general alrededor de 5, en el que la velocidad de reacción es máxima. Una solución demasiado básica reduce la velocidad del paso 4, y una solución demasiado ácida reduce la velocidad del paso 1.

PROBLEMA 17.13

Escriba la estructura de la carbinolamina intermediaria y el producto imina que se forma en cada una de las siguientes reacciones:

a) Acetaldehído y bencilamina, $C_6H_5CH_2NH_2$

b) Benzaldehído y butilamina, $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$

c) Ciclohexanona y *ter*-butilamina, $(CH_3)_3CNH_2$

d) Acetofenona y ciclohexilamina, ciclohexil$-NH_2$

SOLUCIÓN MUESTRA La carbinolamina se forma por la adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo. Su deshidratación produce la imina.

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H + C_6H_5CH_2NH_2 \longrightarrow CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{C}H-\underset{\underset{H}{|}}{N}CH_2C_6H_5 \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH{=}NCH_2C_6H_5$$

Acetaldehído — Bencilamina — Carbinolamina intermediaria — Producto: imina (N-etilidenbencilamina)

Varios compuestos del tipo general H_2NZ reaccionan con los aldehídos y las cetonas en forma análoga a la de las aminas primarias. El grupo carbonilo (C=O) se convierte en C=NZ, y se forma una molécula de agua. La tabla 17.4 presenta ejemplos de algunas de estas reacciones. El mecanismo por el que procede cada una es parecido al mecanismo de adición nucleo-

TABLA 17.4 Reacción de aldehídos y cetonas con derivados del amoniaco: $R\overset{\overset{O}{\|}}{C}R' + H_2NZ \longrightarrow R\overset{\overset{NZ}{\|}}{C}R' + H_2O$

Reactivo (H_2NZ)	Nombre del reactivo	Tipo de producto	Ejemplo
H_2NOH	Hidroxilamina	Oxima	$CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \xrightarrow{H_2NOH} CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{NOH}{\|}}{C}H$ Heptanal → Oxima del heptanal (81 a 93%)
$H_2NNHC_6H_5$*	Fenilhidrazina	Fenilhidrazona	$C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow{H_2NNHC_6H_5} C_6H_5\overset{\overset{NNHC_6H_5}{\|}}{C}CH_3$ Acetofenona → Fenilhidrazona de la acetofenona (87 a 91%)
$H_2NNH\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$	Semicarbazida	Semicarbazona	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}(CH_2)_9CH_3 \xrightarrow{H_2NNH\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2} CH_3\overset{\overset{NNH\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2}{\|}}{C}(CH_2)_9CH_3$ 2-Dodecanona → Semicarbazona de la 2-dodecanona (93%)

*Los compuestos relacionados con la fenilhidrazina reaccionan de forma análoga. La *p*-nitrofenilhidrazina produce *p*-nitrofenilhidrazonas; la 2,4-dinitrofenilhidrazina forma 2,4-dinitrofenilhidrazonas.

fílica-eliminación, que se describió para la reacción de las aminas primarias con aldehídos y cetonas.

Las reacciones que muestra la tabla 17.4 son reversibles y se han estudiado extensamente, desde la perspectiva del mecanismo, por su relevancia en los procesos biológicos. Muchas reacciones biológicas implican la unión inicial de un compuesto carbonílico con una enzima o coenzima, a través de la formación de una imina. El ensayo siguiente, *Las iminas en la química biológica*, contiene varios ejemplos importantes.

Las iminas en la química biológica

Muchos procesos biológicos implican una "asociación" entre dos especies en un paso anterior a alguna transformación. Esta asociación puede tomar varias formas. Puede ser una asociación débil del tipo de atracciones de van der Waals, o una interacción más fuerte, como puentes de hidrógeno. Puede ser una atracción electrostática entre un átomo con carga positiva de una molécula y un átomo con carga negativa de otra. La formación del enlace covalente entre dos especies de reactividad química complementaria representa una clase extrema de asociación. Sucede con frecuencia en procesos biológicos en los que los aldehídos o las cetonas reaccionan con aminas, a través de iminas como intermediarios.

Un ejemplo de un aldehído biológicamente importante es el *fosfato de piridoxal*, la forma activa de la *vitamina* B_6 y una coenzima de muchas de las reacciones de los α-aminoácidos. En estas reacciones, el aminoácido se une con la coenzima al reaccionar con ella, formando una imina de la clase que se muestra en la ecuación. Entonces, suceden reacciones en la parte del aminoácido de la imina que modifican al aminoácido. En el último paso, la hidrólisis, catalizada por una enzima, rompe la imina y forma piridoxal y el aminoácido modificado.

Un paso clave en la química de la visión es la unión de un aldehído a una enzima, a través de una imina. En la figura 17.8 se muestra un esquema de los pasos que intervienen. Comienza con el β-*caroteno*, pigmento natural de varias frutas y verduras, como las zanahorias. El β-caroteno sufre una ruptura oxidativa en el hígado y forma un alcohol llamado *retinol* o *vitamina A*. La oxidación de la vitamina A, seguida por la isomerización de uno de sus dobles enlaces, forma el aldehído 11-*cis*-retinal. En el ojo, la función de aldehído del 11-*cis*-retinal se combina con un grupo amino de la proteína *opsina*, y forma una imina llamada *rodopsina*. Cuando la rodopsina absorbe un fotón de luz visible, el enlace doble cis de la unidad del retinal sufre una isomerización fotoquímica de cis a trans, que se caracteriza por un cambio dramático de su forma y un cambio en la conformación de la rodopsina. Este cambio se traduce en un impulso nervioso que percibe el cerebro como imagen visual. La hidrólisis enzimática de la rodopsina, isomerizada fotoquímicamente, regenera la opsina y una molécula de retinal todo *trans*. Una vez que el todo *trans*-retinal se ha convertido enzimáticamente en su isómero 11-cis, él y la opsina vuelven a entrar en el ciclo.

H_3C, OH, O, CH, N, $CH_2OPO_3^{2-}$ + $H_2NCHCO_2^-$ (R) ⟶ H_3C, OH, $NCHCO_2^-$ (R), CH, N, $CH_2OPO_3^{2-}$ + H_2O

Fosfato de piridoxal   α-Aminoácido   Imina

PROBLEMA 17.14

No todas las reacciones biológicas de los aminoácidos que implican iminas intermediarias requieren fosfato de piridoxal. El primer paso en la conversión de prolina en ácido glutámico es una oxidación que produce la imina indicada abajo. Una vez formada, esta imina sufre hidrólisis y se convierte en una especie con fórmula molecular $C_5H_9NO_3$, que luego produce ácido glutámico. Sugiera una estructura para la especie $C_5H_9NO_3$. (*Pista:* Hay dos posibilidades razonables: una es una carbinolamina y la otra no es cíclica.)

Prolina (CO_2H, N, H) ⟶ (CO_2H, N) ⟶ $C_5H_9NO_3$ $\xrightarrow{\text{varios pasos}}$ $HOCCH_2CH_2CHCO^-$ (O, O, $^+NH_3$)

Prolina   Ácido glutámico

(*continúa*)

(continuación)

El β-caroteno obtenido de la dieta se rompe en su enlace carbono-carbono central, para formar la vitamina A (retinol).

La oxidación del retinol lo convierte en el aldehído correspondiente, retinal.

Se isomeriza el enlace doble en C-11 de la configuración trans a la cis.

El 11-*cis*-retinal es el estereoisómero biológicamente activo y reacciona con la proteína opsina para formar la imina. El complejo, enlazado covalentemente, entre el 11-*cis*-retinal y la opsina se llama *rodopsina*.

La rodopsina absorbe un fotón de luz, haciendo que el enlace doble *cis* en C-11 sufra una transformación fotoquímica a trans, lo cual dispara un impulso nervioso que el cerebro detecta como imagen visual.

La hidrólisis de la forma isomerizada (inactiva) de la rodopsina libera opsina y el isómero de retinal todo trans.

FIGURA 17.8 En la química de la visión se incluye la formación de la imina entre la función aldehído del 11-*cis*-retinal y un grupo amino de una proteína (opsina). El esquema de numeración en el retinal se desarrolló en forma específica para los carotenos y los compuestos relacionados.

17.11 REACCIÓN CON AMINAS SECUNDARIAS: ENAMINAS

Las aminas secundarias son compuestos del tipo R_2NH. Se adicionan a aldehídos y cetonas para formar carbinolaminas, pero sus carbinolaminas intermediarias pueden deshidratarse y formar un producto estable, sólo en la dirección que conduce a un enlace doble carbono-carbono:

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} + \underset{\text{Amina secundaria}}{R''_2\ddot{N}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Carbinolamina}}{RCH_2\overset{OH}{\overset{|}{\underset{:NR''_2}{\underset{|}{C}}}}{-}R'} \overset{-H_2O}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Enamina}}{RCH{=}\underset{:NR''_2}{\underset{|}{C}}R'}$$

El producto es una amina con un sustituyente alquenilo o **enamina**.

$$\text{Ciclopentanona} + \text{Pirrolidina} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{benceno}} N\text{-(1-Ciclopentil)pirrolidina (80 a 90\%)} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

PROBLEMA 17.15

Escriba la estructura de la carbinolamina intermediaria y la enamina que se forma como producto en cada una de las reacciones siguientes:

a) Propanal y dimetilamina, CH_3NHCH_3

b) 3-Pentanona y pirrolidina

c) Acetofenona y HN (piperidina)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La adición nucleofílica de la dimetilamina al grupo carbonilo del propanal produce una carbinolamina:

$$\underset{\text{Propanal}}{CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} + \underset{\text{Dimetilamina}}{CH_3\underset{H}{\underset{|}{N}}CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Carbinolamina intermediaria}}{CH_3CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}H{-}N(CH_3)_2}$$

La deshidratación de esta carbinolamina produce la enamina:

$$\underset{\text{Carbinolamina intermediaria}}{CH_3CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}H{-}N(CH_3)_2} \xrightarrow{-H_2O} \underset{N\text{-(1-Propenil)dimetilamina}}{CH_3CH{=}CH{-}N(CH_3)_2}$$

MECANISMO 17.6 Formación de la enamina a partir de ciclopentanona y pirrolidina

Paso 1: La pirrolidina se adiciona de forma nucleofílica a la ciclopentanona para formar una carbinolamina. El mecanismo es análogo a la adición de aminas primarias a aldehídos y cetonas.

Ciclopentanona + Pirrolidina ⇌ Carbinolamina intermediaria

Paso 2: La carbinolamina se disocia al perder hidróxido. Esta disociación es ayudada por la donación del par solitario del nitrógeno.

Carbinolamina intermediaria ⇌ Ion hidróxido + Ion iminio

Paso 3: El ion iminio se desprotona en la dirección que forme un enlace doble carbono-carbono.

Ion iminio + Ion hidróxido ⇌ *N*-(1-Ciclopentil)pirrolidina + Agua

En el mecanismo 17.6 se detalla la formación de la enamina en este ejemplo. Las enaminas se usan como reactivos en química orgánica sintética, e intervienen en ciertas transformaciones bioquímicas.

17.12 LA REACCIÓN DE WITTIG

En la **reacción de Wittig** se usan *iluros de fósforo* (llamados *reactivos de Wittig*) para convertir aldehídos y cetonas en alquenos.

$$RR'C{=}O + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{-}{\ddot{C}}AB \longrightarrow RR'C{=}CAB + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}O^-$$

Aldehído o cetona — Iluro de trifenilfosfonio — Alqueno — Óxido de trifenilfosfina

Esta reacción debe su nombre en honor a Georg Wittig, químico alemán que compartió el premio Nobel de Química de 1957, por demostrar su potencial en síntesis.

Las reacciones de Wittig se pueden hacer en diversos disolventes; por lo común se usan tetrahidrofurano (THF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO, de *dimetil sulfóxido*).

$$\text{Ciclohexanona (C}_6\text{H}_{10}\text{=O)} + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\ddot{\overset{-}{C}}H_2 \xrightarrow{\text{DMSO}} \text{Metilenciclohexano (C}_6\text{H}_{10}\text{=CH}_2\text{)} + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-O^-$$

Ciclohexanona | Metilentrifenilfosforano | Metilenciclohexano (86%) | Óxido de trifenilfosfina

La propiedad más atrayente de la reacción de Wittig es su regioespecificidad. Nunca queda en duda el lugar del enlace doble. El enlace doble une al carbono del grupo C═O original, del aldehído o la cetona, con el carbono con carga negativa del iluro.

PROBLEMA 17.16

Identifique el alqueno producido en cada una de las siguientes reacciones de Wittig:

a) Benzaldehído + $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{\ddot{C}}$ (ciclopentilo)

b) Butanal + $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\ddot{\overset{-}{C}}HCH{=}CH_2$

c) Ciclohexil metil cetona + $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\ddot{\overset{-}{C}}H_2$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) En una reacción de Wittig, el sustituyente con carga negativa unido al fósforo se transfiere al aldehído o a la cetona, sustituyendo el oxígeno carbonílico. La reacción indicada a continuación se ha usado para preparar el alqueno también indicado, con 65% de rendimiento.

$$C_6H_5CH{=}O + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{\ddot{C}}(\text{ciclopentilo}) \longrightarrow C_6H_5CH{=}(\text{ciclopentano})$$

Benzaldehído | Ciclopentilidentrifenilfosforano | Bencilidenciclopentano (65%)

Para comprender el mecanismo de la reacción de Wittig se necesita examinar la estructura y las propiedades de los iluros. Los **iluros** son moléculas neutras que tienen dos átomos con carga opuesta, cada uno con un octeto de electrones, y enlazados entre sí directamente. En un iluro como el $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\underset{..}{\overset{-}{C}}H_2$, el fósforo tiene ocho electrones y tiene carga positiva; el carbono unido a él tiene ocho electrones y tiene carga negativa.

PROBLEMA 17.17

¿Se puede escribir una estructura de resonancia para $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\underset{..}{\overset{-}{C}}H_2$ en donde ni el fósforo ni el carbono tengan una carga formal? (*Pista*: Recuerde que el fósforo puede tener más de ocho electrones en su capa de valencia.)

Se puede concentrar la atención en la distribución de carga en un iluro si se examina el mapa del potencial electrostático del $H_3\overset{+}{P}-\underset{..}{\overset{-}{C}}H_2$ en la figura 17.9; allí se puede ver que la

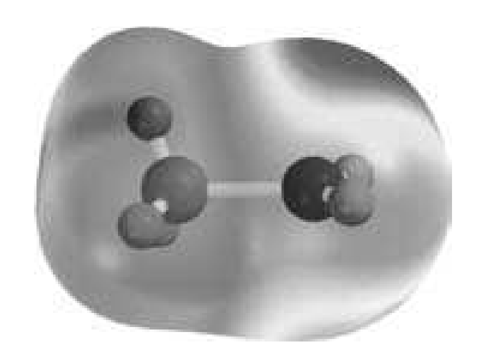


FIGURA 17.9 Mapa del potencial electrostático del iluro $H_3\overset{+}{P}-\overset{-}{\ddot{C}}H_2$. La región de máxima carga negativa se concentra en el carbono. (Vea sección a color, p. C-12.)

distribución electrónica está muy polarizada en la dirección que hace al carbono rico en electrones. El carbono tiene mucho carácter de carbanión, y puede actuar como nucleófilo frente al C═O.

El mecanismo 17.7 describe la reacción de Wittig. La primera etapa es una cicloadición, en donde el iluro reacciona con el grupo carbonilo y forma un intermediario, con un anillo de cuatro miembros, llamado **oxafosfetano**. Este oxafosfetano se disocia a continuación produciendo un alqueno y óxido de trifenilfosfina. Es probable que la dirección de la disociación del oxafosfetano esté determinada por el fuerte enlace oxígeno-fósforo que resulta. La fuerza del enlace P—O en el óxido de trifenilfosfina se ha calculado en más de 540 kJ/mol (130 kcal/mol).

La reacción de Wittig todavía se investiga en cuanto a su mecanismo. Otra posibilidad es que el oxafosfetano intermedio se forme en un proceso de dos pasos, y no en un paso como se muestra en el mecanismo 17.7.

17.13 PLANEACIÓN DE LA SÍNTESIS DE UN ALQUENO MEDIANTE LA REACCIÓN DE WITTIG

Para identificar el compuesto carbonílico y el iluro requeridos para producir determinado alqueno se desconecta mentalmente el enlace doble, de modo que uno de sus carbonos se derive de un grupo carbonilo y el otro se derive de un iluro. Tomando al estireno como ejemplo representativo, se observa que son posibles dos de esas desconexiones; tanto el benzaldehído como el formaldehído son precursores adecuados.

MECANISMO 17.7 La reacción de Wittig

Paso 1: El iluro y el aldehído o la cetona se combinan y forman un oxafosfetano.

$$RR'C{=}\ddot{O}: \;+\; AB\overset{-}{\ddot{C}}-\overset{+}{P}(C_6H_5)_3 \longrightarrow \text{R—C(R')—C(A)—B (anillo con :Ö—P}(C_6H_5)_3)$$

Aldehído o cetona — Iluro de trifenilfosfonio — Oxafosfetano

Paso 2: El oxafosfetano se disocia en un alqueno y óxido de trifenilfosfina.

$$\text{Oxafosfetano} \longrightarrow R(R')C{=}C(A)B \;+\; {}^{-}:\ddot{\underset{..}{O}}-\overset{+}{P}(C_6H_5)_3$$

Oxafosfetano — Alqueno — Óxido de trifenilfosfina

$$C_6H_5CH{=}CH_2 \Longrightarrow C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{..}{\overset{-}{C}}H_2$$

Estireno — Benzaldehído — Metilentrifenilfosforano

$$C_6H_5CH{=}CH_2 \Longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{..}{\overset{-}{C}}HC_6H_5 + H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Estireno — Bencilidentrifenilfosforano — Formaldehído

Cualquiera de las rutas es factible y, en realidad, el estireno se ha preparado con ambas combinaciones de reactivos. Por lo general habrá dos rutas de Wittig para obtener un alqueno, y la elección entre ellas se hace con base en la disponibilidad de las materias primas.

PROBLEMA 17.18

¿Qué combinaciones de compuesto carbonílico e iluro se podrían usar para preparar cada uno de los alquenos siguientes?

a) $CH_3CH_2CH_2CH{=}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3$

b) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Dos son las rutas de Wittig que llevan a la molécula que se desea.

$$CH_3CH_2CH_2CH{=}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3 \Longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{..}{\overset{-}{C}}}}CH_2CH_3$$

3-Metil-3-hepteno — Butanal — 1-Metilpropilidentrifenilfosforano

y

$$CH_3CH_2CH_2CH{=}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3 \Longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{..}{\overset{-}{C}}H{-}\overset{+}{P}(C_6H_5)_3 + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$$

3-metil-3-hepteno — Butilidentrifenilfosforano — 2-Butanona

Los iluros de fósforo se preparan con halogenuros de alquilo en una secuencia de dos pasos. El primero es una sustitución nucleofílica del tipo S_N2 por la trifenilfosfina en un halogenuro de alquilo, para obtener una sal de alquiltrifenilfosfonio:

$$(C_6H_5)_3P{:} + \underset{B}{\overset{A}{CH}}{-}X \xrightarrow{S_N2} (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{A}{\overset{|}{C}}H{-}B \ {:}X^-$$

Trifenilfosfina — Halogenuro de alquilo — Halogenuro de alquiltrifenilfosfonio

La trifenilfosfina es un nucleófilo muy poderoso, pero no es una base muy fuerte. Los halogenuros de metilo, primarios o secundarios, son todos sustratos adecuados.

$$(C_6H_5)_3P{:} + CH_3Br \xrightarrow{\text{benceno}} (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}CH_3 \ Br^-$$

Trifenilfosfina — Bromometano — Bromuro de metiltrifenilfosfonio (99%)

La sal de alquiltrifenilfosfonio producida es iónica y cristaliza con alto rendimiento de los disolventes no polares donde se prepara. Después de aislarlo, el halogenuro de alquiltrifenilfosfonio se convierte en el iluro deseado por desprotonación con una base fuerte:

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\underset{H}{\overset{A}{C}}-B \;+\; Y^{-} \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\ddot{\bar{C}}(A)(B) \;+\; HY$$

Sal de alquiltrifenilfosfonio — Base — Iluro de trifenilfosfonio — Ácido conjugado de la base usada

Las bases fuertes adecuadas incluyen la sal de sodio del sulfóxido de dimetilo (en sulfóxido de dimetilo como disolvente) y los reactivos de organolitio (en éter dietílico o tetrahidrofurano).

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-CH_3\ Br^{-} + NaCH_2\overset{O}{\overset{\|}{S}}CH_3 \xrightarrow{DMSO} (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\ddot{\bar{C}}H_2 + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{S}}CH_3 + NaBr$$

Bromuro de metiltrifenilfosfonio — Sulfóxido de metilo y sodiometilo — Metilentrifenilfosforano — Sulfóxido de dimetilo — Bromuro de sodio

PROBLEMA 17.19

En la solución muestra del problema 17.18a se mostró la preparación del 3-metil-3-hepteno con una reacción de Wittig donde interviene el iluro que se ve abajo. Escriba las ecuaciones que muestren la formación de este iluro, a partir del 2-bromobutano.

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\underset{CH_3}{\ddot{\bar{C}}}CH_2CH_3$$

Por lo común no se aíslan los iluros. En lugar de ello se agrega el aldehído o la cetona adecuados a la solución donde se generó el iluro.

17.14 ADICIÓN ESTEREOSELECTIVA A GRUPOS CARBONILO

La adición nucleofílica a los grupos carbonilo produce a veces una mezcla de sustancias estereoisómeras. La dirección del ataque se controla con frecuencia mediante factores estéricos, el nucleófilo se acerca al grupo carbonilo por su cara menos impedida. La reducción de la 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona con borohidruro de sodio ilustra esto:

H_3C CH_3 ... O $\xrightarrow[\text{alcohol isopropílico, 0°C}]{NaBH_4}$ H_3C CH_3 ... OH, H + H_3C CH_3 ... H, OH

7,7-Dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona — *exo*-7,7-Dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (80%) — *endo*-7,7-Dimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol (20%)

El ataque del borohidruro a la cara superior del grupo carbonilo se ve impedida estéricamente por uno de los grupos metilo. La cara inferior está menos impedida y el producto principal se forma por la transferencia de hidruro desde esta dirección.

H_3C CH_3

$H_3\bar{B}—H$ $:\ddot{O}$

El acercamiento del nucleófilo desde esta dirección está impedido por el grupo metilo.

La dirección preferida de acercamiento del borohidruro es por la cara menos impedida del grupo carbonilo

La reducción es *estereoselectiva*. Una sola materia prima puede formar dos estereoisómeros del producto, pero uno de ellos en mayor cantidad que el otro, o hasta excluir al otro.

PROBLEMA 17.20

¿Cuál es la relación entre los productos de la reacción que se acaba de describir? ¿Son enantiómeros o diasterómeros? ¿La reacción es enantioselectiva o diastereoselectiva?

Con frecuencia las reducciones de los grupos carbonilo catalizadas por enzimas son totalmente estereoselectivas. Por ejemplo, el ácido pirúvico se convierte exclusivamente en ácido (*S*)-(+)-láctico con el sistema lactato deshidrogenasa-NADH (sección 15.11). No se forma el enantiómero, ácido (*R*)-(−)-láctico.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}—\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + NADH + H^+ \xrightarrow{\text{lactato deshidrogenasa}} H_3C\overset{H}{—}\underset{HO}{C}—\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + NAD^+$$

Ácido pirúvico — Forma reducida de la coenzima — Ácido (*S*)-(+)-láctico — Forma oxidada de la coenzima

La enzima es un solo enantiómero de una molécula quiral, y enlaza a la coenzima y al sustrato de tal forma que el hidruro se transfiere exclusivamente a la cara del grupo carbonilo que conduce al ácido (*S*)-(+)-láctico. La reducción del ácido pirúvico en un ambiente aquiral, por ejemplo, con borohidruro de sodio, también forma ácido láctico, pero como mezcla racémica que contiene cantidades iguales de los enantiómeros *R* y *S*.

La enantioselectividad de las reacciones catalizadas por enzimas puede comprenderse con un modelo relativamente sencillo. Imagine el caso de un carbono con hibridación sp^2 cuyas caras sean proquirales, como en la figura 17.10*a*. Si las características estructurales de la enzima son complementarias en ciertos aspectos respecto a los grupos unidos a este carbono, una

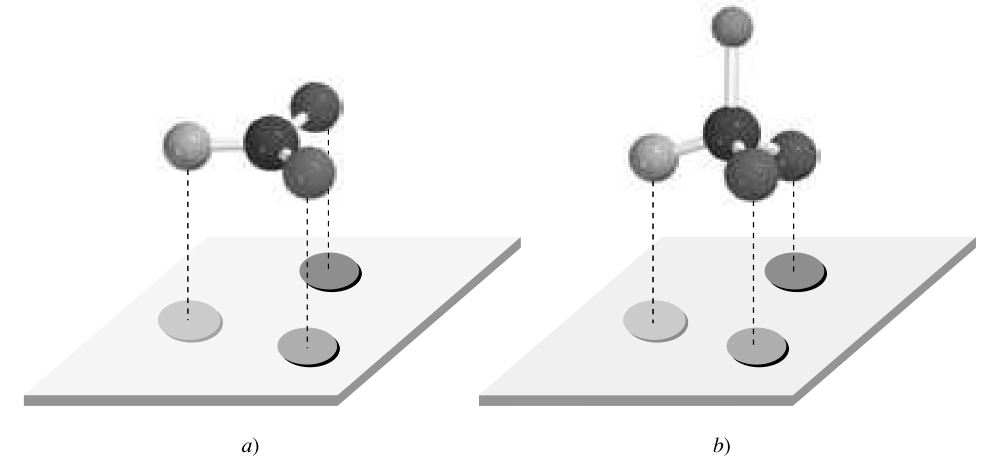


FIGURA 17.10 *a*) Los sitios de unión de la enzima discriminan entre caras proquirales del sustrato. Una cara proquiral puede unirse con la enzima mejor que la otra. *b*) La reacción une un cuarto grupo al sustrato, produciendo sólo un enantiómero del producto quiral. (Vea sección a color, p. C-12.)

cara proquiral puede enlazarse a la enzima mejor que la otra: habrá una geometría preferida del complejo enzima-sustrato. Las fuerzas de enlace son las acostumbradas: electrostáticas, de van der Waals, etc. Si sucede una reacción que convierta el carbono con hibridación sp^2 en sp^3, habrá una tendencia a adicionar el cuarto grupo desde una determinada dirección, como se ve en la figura 17.10*b*. Como resultado una molécula aquiral se convierte en un solo enantiómero de una molécula quiral. La reacción es enantioselectiva, porque sucede de preferencia en una cara proquiral.

17.15 OXIDACIÓN DE ALDEHÍDOS

Los aldehídos se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos, mediante varios reactivos que incluyen los basados en Cr(VI) en medios acuosos.

$$\underset{\text{Aldehído}}{\text{RCH=O}} \xrightarrow{\text{oxidación}} \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\text{RC(=O)OH}}$$

$$\underset{\text{Furfural}}{\text{Furfural}} \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4,\ \text{H}_2\text{O}]{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} \underset{\text{Ácido furoico (75\%)}}{\text{furano-CO}_2\text{H}}$$

Desde el punto de vista del mecanismo, es probable que esas reacciones sucedan pasando por el hidrato del aldehído y sigan un curso parecido al de la oxidación de un alcohol.

$$\underset{\text{Aldehído}}{\text{RCH=O}} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \underset{\text{Diol geminal (hidrato)}}{\text{RCH(OH)}_2} \xrightarrow{\text{oxidación}} \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\text{RC(=O)OH}}$$

Los aldehídos se oxidan con más facilidad que los alcoholes, y es la causa de que se hayan desarrollado reactivos especiales, como PCC y PDC (sección 15.10) para oxidar alcoholes primarios a aldehídos solamente. PCC y PDC son efectivos no sólo por ser fuentes de Cr(VI), sino también porque se usan en medios no acuosos (diclorometano). Al mantener excluida al agua en la mezcla de reacción, el aldehído no se convierte en su hidrato, que es el intermediario necesario que lleva al ácido carboxílico.

17.16 OXIDACIÓN DE BAEYER-VILLIGER DE CETONAS

La reacción de las cetonas con peroxiácidos es novedosa y a la vez tiene utilidad en síntesis. Un oxígeno del peroxiácido se introduce entre el grupo carbonilo y uno de los carbonos unidos a la cetona para formar un *éster*. Las reacciones de este tipo fueron descritas por primera vez por Adolf von Baeyer y Victor Villiger en 1899, y se llaman **oxidaciones de Baeyer-Villiger**.

Se ha visto antes a los peroxiácidos como reactivos en la epoxidación de los alquenos (sección 6.19).

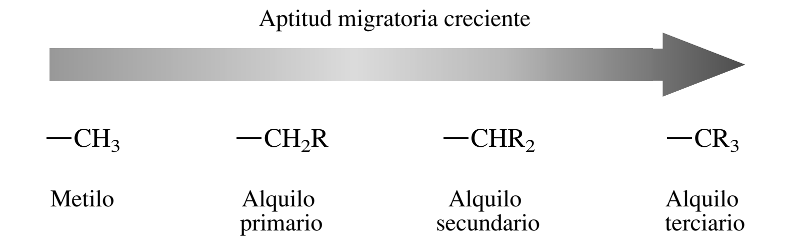
$$\underset{\text{Cetona}}{\text{RC(=O)R}'} + \underset{\text{Peroxiácido}}{\text{R}''\text{C(=O)OOH}} \longrightarrow \underset{\text{Éster}}{\text{RC(=O)OR}'} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\text{R}''\text{C(=O)OH}}$$

Las metilcetonas forman ésteres del ácido acético, es decir, la inserción del oxígeno sucede entre el carbono carbonílico y el más grande de los dos grupos unidos a él.

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CCH}_3\ (\text{C=O}) \xrightarrow[\text{CHCl}_3]{\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH (C=O)}} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{OCCH}_3\ (\text{C=O})$$

Ciclohexil metil cetona → Acetato de ciclohexilo (67%)

La oxidación de Baeyer-Villiger se muestra en el mecanismo 17.8. Comienza con la adición nucleofílica del peroxiácido al grupo carbonilo de la cetona, seguida por la migración de un grupo alquilo del grupo carbonilo al oxígeno. En general, el grupo que migra es el más sustituido. La *aptitud migratoria* de los diversos grupos alquilo es:



PROBLEMA 17.21

Usando como guía el mecanismo 17.8, escriba un mecanismo para la oxidación de Baeyer-Villiger de la ciclohexil metil cetona con ácido peroxibenzoico.

La reacción es estereoespecífica; el grupo alquilo migra con retención de la configuración.

$$\text{H}_3\text{C–C}_5\text{H}_8\text{–CCH}_3\ (\text{C=O}) \xrightarrow[\text{CHCl}_3]{\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH (C=O)}} \text{H}_3\text{C–C}_5\text{H}_8\text{–OCCH}_3\ (\text{C=O})$$

cis-1-Acetil-2-metilciclopentano → Acetato de *cis*-2-metilciclopentilo (producto único; 66% de rendimiento)

En un experimento *simultáneo* con el estereoisómero trans de la cetona, sólo se formó el acetato trans.

No obstante lo extraña que pueda parecer la reacción de Baeyer-Villiger, lo más notable es que una reacción análoga sucede en los sistemas vivos. Ciertas bacterias, incluyendo las de las especies *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, pueden usar una diversidad de compuestos orgánicos, hasta hidrocarburos, como fuente de carbono. Por ejemplo, con ciclohexano, las primeras etapas de este proceso suceden por oxidación a ciclohexanona, que entonces sufre la "reacción biológica de Baeyer-Villiger".

La edición de noviembre de 2001 del *Journal of Chemical Education* (pp. 1533-1534) describe un experimento de laboratorio de bioquímica elemental donde se usa la oxidación de cetonas cíclicas con ciclohexanona monooxigenasa.

Ciclohexano → (oxidación con *Pseudomonas*) → Ciclohexanona → (O_2, ciclohexanona monooxigenasa y coenzimas) → 6-Hexanólido

El producto (6-hexanólido) es un éster cíclico o *lactona* (sección 19.15). Al igual que en la oxidación de Baeyer-Villiger, un átomo de oxígeno se introduce entre el grupo carbonilo y un carbono unido a él. Pero no intervienen los peroxiácidos en forma alguna; la oxidación de

MECANISMO 17.8 Rearreglo de Baeyer-Villiger de una cetona

Reacción general:

Cetona + Peroxiácido ⟶ Éster + Ácido carboxílico

Paso 1: El peroxiácido se adiciona al grupo carbonilo de la cetona. Este paso es una adición nucleofílica, análoga a la formación de un *gem*-diol y un hemiacetal.

Cetona + Peroxiácido ⇌ Producto de la adición nucleofílica de peroxiácido a cetona

Paso 2: Las soluciones donde se efectúan las reacciones de Baeyer-Villiger son ácidas debido a la presencia del peroxiácido reactivo y al ácido carboxílico producido. Así, el producto del paso 1 está en equilibrio con su ácido conjugado.

Producto de la adición nucleofílica de peroxiácido a cetona ⇌ (protón donador) Ácido conjugado del producto de la adición nucleofílica

Paso 3: Es el paso clave del proceso, en el cual ocurre el rearreglo. La ruptura del enlace débil O—O se acompaña por la migración de uno de los grupos alquilo del carbono al oxígeno. El grupo R migra con su par de electrones en forma muy parecida a como migran los grupos alquilo en los rearreglos de los carbocationes.

Ácido conjugado del producto de la adición nucleofílica ⟶ Ácido conjugado de éster + Ácido carboxílico

Paso 4: El producto del paso anterior es el ácido conjugado del producto final. La transferencia de un protón a uno de los aceptores de protones, en la mezcla de reacción, completa el proceso.

Ácido conjugado de éster ⇌ (transferencia de protón) Éster

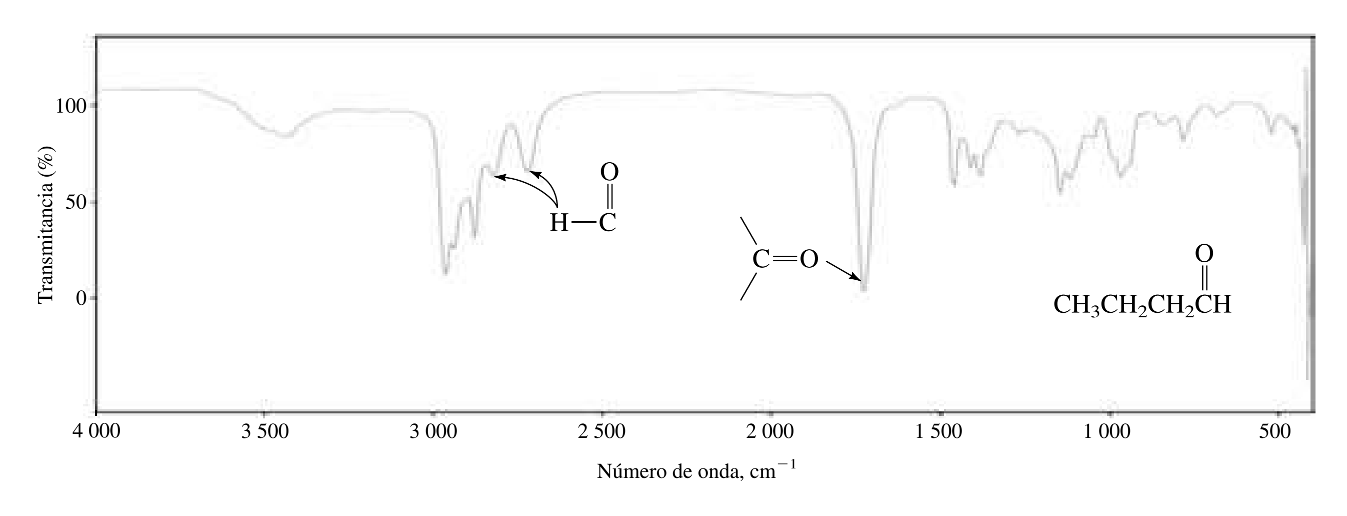


FIGURA 17.11 Espectro de IR del butanal, donde se observan las bandas características de la unidad CH═O a 2 700 y 2 800 cm^{-1} (C—H) y en 1 720 cm^{-1} (C═O).

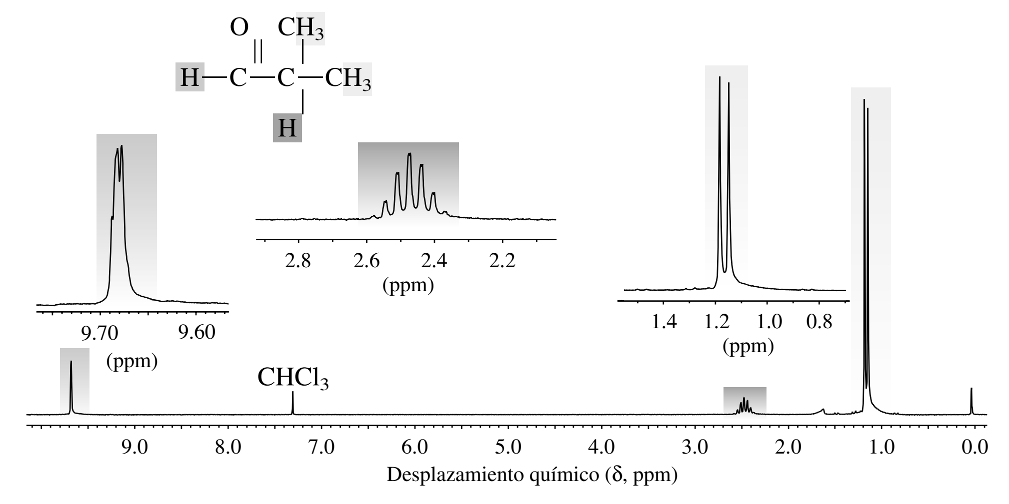
la ciclohexanona se cataliza por una enzima llamada *ciclohexanona monooxigenasa* con la ayuda de ciertas coenzimas.

17.17 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Infrarrojo: Los grupos carbonilo están entre los grupos funcionales que se detectan más fácilmente por espectroscopia infrarroja. La vibración de alargamiento del C═O en los aldehídos y cetonas causa una fuerte absorción en la región de 1 710 a 1 750 cm^{-1}, como se ilustra para el butanal en la figura 17.11. Además de la banda por el alargamiento del C═O, el grupo CH═O de un aldehído muestra dos bandas débiles por el alargamiento de C—H, cerca de 2 720 y 2 820 cm^{-1}.

RMN de ^1H: Los aldehídos se identifican fácilmente por la presencia de una señal para el hidrógeno del CH═O a δ 9 a 10. Es una región donde aparecen muy pocos protones, si es que los hay. La figura 17.12 muestra el espectro de RMN de ^{1}H del 2-metilpropanal [$(CH_3)_2$CHCH═O)], donde se ve la gran diferencia en el desplazamiento químico, entre el protón del aldehído y los demás protones de la molécula. Como se ve en la señal a escala ampliada, el protón del aldehído es un doblete, presenta un desdoblamiento por el protón

FIGURA 17.12 El espectro de RMN de ^{1}H del 2-metilpropanal a 200 MHz muestra el protón del aldehído como un doblete a campo bajo (δ 9.7).



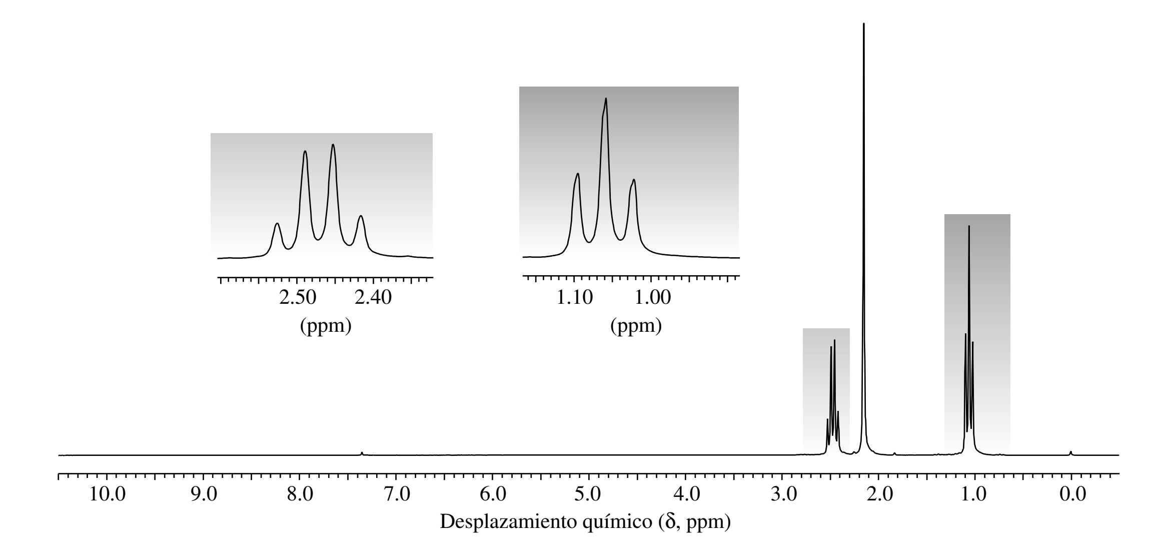


FIGURA 17.13 Espectro de RMN de ^1H de la 2-butanona, a 200 MHz. En la escala ampliada se ve con más claridad el patrón triplete-cuarteto del grupo etilo.

en C-2. El acoplamiento entre los protones en HC—CH═O es mucho menor que los acoplamientos vecinales típicos, haciendo difícil ver la multiplicidad de la señal del aldehído sin ampliar la escala.

Las metil cetonas, como la 2-butanona en la figura 17.13, se caracterizan por singuletes agudos cerca de δ 2 para los protones del CH_3C═O. De igual forma, el efecto de desprotección del carbonilo hace que los protones de CH_2C═O aparezcan a campo más bajo (δ 2.4) que los del grupo CH_2 de un alcano.

RMN de ^{13}C: La señal del carbono del C═O en aldehídos y cetonas aparece a campo muy bajo, unas 190 a 220 ppm abajo del trimetilsilano. La figura 17.14 ilustra lo anterior para la 3-heptanona, en donde aparecen señales separadas para cada uno de los siete carbonos. Los seis carbonos con hibridación sp^3 aparecen en el intervalo de δ 8 a 42, y el carbono del grupo C═O está en δ 210. Observe, también, que la intensidad de la señal del carbono C═O es mucho menor que los demás, aunque cada señal corresponda a un solo carbono. Esta menor intensidad es característica de los espectros de pulsos por transformadas de Fourier (FT) para carbonos que no tienen hidrógenos en ellos.

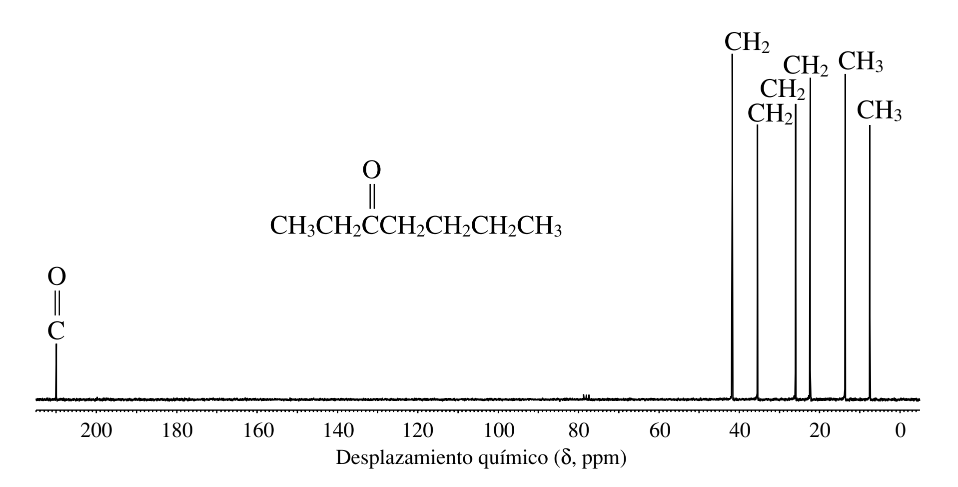


FIGURA 17.14 Espectro de RMN de ^{13}C NMR de la 3-heptanona. Cada señal corresponde a un solo carbono. El carbono carbonílico es el menos protegido y aparece a δ 210.

UV-VIS: Los aldehídos y las cetonas tienen dos bandas de absorción en la región ultravioleta. Ambas implican la excitación de un electrón que pasa a un orbital π^* de anitenlace. En una, llamada transición $\pi \rightarrow \pi^*$, el electrón es uno de los electrones π del grupo C═O. En la otra, llamada transición $n \rightarrow \pi^*$, es uno de los electrones del par solitario del oxígeno. Como los electrones π se retienen más fuertemente que los de par aislado, la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ tiene más energía y menor longitud de onda que la transición $n \rightarrow \pi^*$. Para los aldehídos y cetonas simples, la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ está abajo de 200 nm, y se usa poco en la determinación de estructuras. La transición $n \rightarrow \pi^*$, aunque es débil, tiene mayor valor de diagnóstico.

$$(H_3C)_2C{=}\ddot{O}: \qquad \begin{array}{l} \pi \rightarrow \pi^* \ \lambda_{máx}\ 187\ \text{nm} \\ n \rightarrow \pi^* \ \lambda_{máx}\ 270\ \text{nm} \end{array}$$

Acetona

Espectrometría de masas: Los aldehídos y las cetonas suelen dar un pico prominente del ion molecular en sus espectros de masas. También los aldehídos muestran un pico M-1. Una ruta principal de fragmentación tanto para aldehídos como para cetonas, conduce a la formación de cationes acilo (iones acilio) por la ruptura de un grupo alquilo del carbonilo. El pico más intenso en el espectro de masas de la dietil cetona, por ejemplo, está en *m*/*z* 57, que corresponde a la pérdida del radical etilo del ion molecular.

$$\underset{m/z\ 86}{CH_3CH_2\overset{:O^{+\cdot}}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3} \longrightarrow \underset{m/z\ 57}{CH_3CH_2C{\equiv}\ddot{O}^+} + \cdot CH_2CH_3$$

17.18 RESUMEN

Es probable que la química del grupo carbonilo sea el aspecto independiente más importante de la reactividad en química orgánica. Entre las clases de compuestos que contienen al grupo carbonilo están muchos derivados de los ácidos carboxílicos (cloruros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres y amidas), así como las dos clases afines que se describieron en este capítulo: *aldehídos* y *cetonas*.

Sección 17.1 La nomenclatura sustitutiva de la IUPAC, para aldehídos y cetonas, se obtiene identificando la cadena continua más larga que contenga al grupo carbonilo, y sustituyendo la *-o* del alcano correspondiente por *-al* para los aldehídos, y por *-ona* para las cetonas. La cadena se numera en la dirección en que se obtenga el menor localizador para el carbono del grupo carbonilo.

3-Metilbutanal 3-Metil-2-butanona

También se nombran las cetonas usando nomenclatura de clase funcional de la IUPAC, citando en orden alfabético los dos grupos fijos al carbonilo, y terminando con la palabra *cetona*. Así, la 3-metil-2-butanona (nomenclatura sustitutiva) es isopropil metil cetona (nomenclatura de clase funcional).

Sección 17.2 El carbono carbonílico tiene hibridación sp^2, y él y los átomos unidos a él son coplanares. Los aldehídos y las cetonas son moléculas polares. Los nucleófilos atacan

al C═O en el carbono (polarizado positivamente) y los electrófilos, en especial los protones, atacan al oxígeno (polarizado negativamente).

$$\underset{\delta+}{R-\overset{\overset{\delta-}{O}}{\overset{\|}{C}}-R'}$$

Sección 17.3 Los aldehídos y las cetonas tienen puntos de ebullición más altos que los de los hidrocarburos, pero tienen menores puntos de ebullición que los alcoholes.

Sección 17.4 Las numerosas reacciones para obtener aldehídos y cetonas, descritas en los capítulos anteriores, se repasan en la tabla 17.1, y son suficientes para la mayor parte de las síntesis.

Secciones 17.5 a 17.13 En las reacciones características de los aldehídos y las cetonas interviene la *adición nucleofílica* al grupo carbonilo, y se resumen en la tabla 17.5. Los reactivos del tipo HY se comportan de acuerdo con la ecuación general

$$\overset{\delta+}{C}=\overset{\delta-}{O} + \overset{\delta+}{H}-\overset{\delta-}{Y} \rightleftharpoons Y-\underset{|}{\overset{|}{C}}-O-H$$

Aldehído o cetona — Producto de la adición nucleofílica al grupo carbonilo

Los aldehídos sufren adición nucleofílica con más facilidad que las cetonas, y tienen constantes de equilibrio para la adición más favorables que las cetonas.

TABLA 17.5 Adición nucleofílica a aldehídos y cetonas

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo típico
Hidratación (sección 17.6) Puede ser catalizada por ácidos o por bases. La constante de equilibrio es desfavorable, normalmente, para la hidratación de cetonas, a menos que R, R′, o ambos sean fuertes donadores de electrones.	$RC(=O)R'$ + H_2O $\rightleftharpoons$ $RC(OH)_2R'$ Aldehído o cetona + Agua ⇌ Diol geminal $ClCH_2C(=O)CH_3 \overset{H_2O}{\rightleftharpoons} ClCH_2C(OH)_2CH_3$ Cloroacetona (90% en el equilibrio) ⇌ Hidrato de cloroacetona (10% en el equilibrio)
Formación de cianohidrinas (sección 17.7) La reacción es catalizada por el ion cianuro. Las cianohidrinas son intermediarios útiles en síntesis; el grupo ciano puede ser hidrolizado a $—CO_2H$ o reducido a $—CH_2NH_2$.	$RC(=O)R'$ + HCN $\rightleftharpoons$ $RC(OH)(CN)R'$ Aldehído o cetona + Cianuro de hidrógeno ⇌ Cianohidrina $CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_3 \xrightarrow[H^+]{KCN} CH_3CH_2C(OH)(CN)CH_2CH_3$ 3-Pentanona → Cianohidrina de la 3-pentanona (75%)

(*continúa*)

TABLA 17.5 Adición nucleofílica a aldehídos y cetonas *(continuación)*

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo típico
Formación de acetales (secciones 17.8 y 17.9) La reacción se cataliza con ácidos. La constante de equilibrio es normalmente favorable para los aldehídos y desfavorable para las cetonas. Se forman con facilidad acetales cíclicos a partir de dioles vecinales.	$RC(=O)R' + 2R''OH \underset{}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} RC(OR'')_2R' + H_2O$ Aldehído o cetona; Alcohol; Acetal; Agua *m*-Nitrobenzaldehído (m-$O_2NC_6H_4CHO$) + CH_3OH $\xrightarrow{HCl}$ m-$O_2NC_6H_4CH(OCH_3)_2$ *m*-Nitrobenzaldehído; Metanol; Acetal dimtílico del *m*-nitrobenzaldehído (76 a 85%)
Reacción con aminas primarias (sección 17.10) El producto resultante es una imina (base de Schiff). Se forma una carbinolamina intermediaria, que sufre deshidratación y forma la imina.	$RC(=O)R' + R''NH_2 \rightleftharpoons RC(=NR'')R' + H_2O$ Aldehído o cetona; Amina primaria; Imina; Agua $(CH_3)_2CHC(=O)H + (CH_3)_3CNH_2 \longrightarrow (CH_3)_2CHCH{=}NC(CH_3)_3$ 2-Metilpropanal; *ter*-Butilamina; *N*-(2-Metil-1-propiliden)*ter*-butilamina (50%)
Reacción con aminas secundarias (sección 17.11) El producto final es una enamina. No se puede deshidratar la carbinolamina intermediaria y formar una imina estable.	$RC(=O)CH_2R' + R''_2NH \rightleftharpoons RC(NR''_2){=}CHR' + H_2O$ Aldehído o cetona; Amina secundaria; Enamina; Agua Ciclohexanona + Morfolina $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{benceno}}$ 1-Morfolinociclohexeno Ciclohexanona; Morfolina; 1-Morfolinociclohexeno (85%)
La reacción de Wittig (secciones 17.12 y 17.13) La reacción de un iluro de fósforo con aldehídos y cetonas conduce a la formación de un alqueno. Es un método versátil de preparación regioespecífica de alquenos.	$RC(=O)R' + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{..}{\overset{-}{C}}AB \longrightarrow RR'C{=}CAB + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}O^-$ Aldehído o cetona; Reactivo de Wittig (un iluro); Alqueno; Óxido de trifenilfosfina $CH_3C(=O)CH_3 + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{..}{\overset{-}{C}}HCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{DMSO}$ Acetona; 1-Pentilidentrifenilfosforano $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_3 + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}O^-$ 2-Metil-2-hepteno (56%); Óxido de trifenilfosfina

El paso en el que el nucleófilo ataca al carbono carbonílico es el determinante de la velocidad en la adición nucleofílica, tanto catalizada por bases como catalizada por ácidos. En el mecanismo catalizado por bases, el primer paso es:

$$Y:^- + \ C=\ddot{O}: \underset{}{\overset{\text{lenta}}{\rightleftharpoons}} Y-C-\ddot{O}:^-$$

Nucleófilo Aldehído o cetona

$$Y-C-\ddot{O}:^- + H-Y \overset{\text{rápida}}{\rightleftharpoons} Y-C-\ddot{O}H + Y:^-$$

Producto de la adición nucleofílica

Bajo condiciones de catálisis ácida, el paso de la adición nucleofílica sigue después de la protonación del oxígeno del carbonilo. La protonación incrementa el carácter de carbocatión de un grupo carbonilo y lo hace más electrofílico.

$$C=\ddot{O}: + H-Y: \overset{\text{rápida}}{\rightleftharpoons} C=\overset{+}{O}H \longleftrightarrow {}^{+}C-\ddot{O}H$$

Aldehído o cetona

Formas resonantes del aldehído o cetona protonados

$$HY: + C=\overset{+}{O}H \overset{\text{lenta}}{\rightleftharpoons} H\overset{+}{Y}-C-\ddot{O}H \overset{-H^+}{\rightleftharpoons} Y-C-\ddot{O}H$$

Producto de la adición nucleofílica

Con frecuencia el producto de la adición nucleofílica no se aísla, pero es el intermediario que conduce al producto final. La mayoría de las reacciones de la tabla 17.5 son de este tipo.

Sección 17.14 La adición nucleofílica al grupo carbonilo es *estereoselectiva*. Cuando una dirección de acercamiento al grupo carbonilo está menos impedida que la otra, el nucleófilo normalmente ataca en la cara menos impedida.

CH_3, H_3C, H_3C, O — 1. $LiAlH_4$ éter dietílico; 2. H_2O → CH_3, OH, H_3C, H, H_3C + CH_3, H, H_3C, OH, H_3C

3,3,5-Trimetilciclohexanona

trans-3,3,5-Trimetilciclohexanol (83%)

cis-3,3,5-Trimetilciclohexanol (17%)

Sección 17.15 Los aldehídos son fácilmente oxidados hasta ácidos carboxílicos.

$$\overset{O}{\overset{\|}{RCH}} \xrightarrow[H_2O]{Cr(VI)} \overset{O}{\overset{\|}{RCOH}}$$

Aldehído Ácido carboxílico

Sección 17.16 A la oxidación de las cetonas con peroxiácidos se le llama *oxidación de Baeyer-Villiger*, y es un método útil en la preparación de ésteres.

$$\underset{\text{Cetona}}{\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{RCR}'}}} \xrightarrow{\text{R}''\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{OOH}} \underset{\text{Éster}}{\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{RCOR}'}}}$$

Sección 17.17 Una fuerte banda, cerca de 1 700 cm^{-1} en el espectro de IR, es la característica de los compuestos que contienen un grupo C═O. Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C de aldehídos y cetonas están influidos por la desprotección de un grupo C═O. El protón de un grupo H—C═O aparece en el intervalo δ 8 a 10. El carbono de un grupo C═O está en δ 190 a 210.

PROBLEMAS

17.22 *a*) Escriba las fórmulas estructurales y asigne los nombres de la IUPAC de todos los aldehídos y cetonas isoméricos que tengan la fórmula molecular $C_5H_{10}O$. Incluya los estereoisómeros.

b) ¿Cuáles de los isómeros de la parte *a*) forman alcoholes quirales al reaccionar con borohidruro de sodio?

c) ¿Cuáles de los isómeros de la parte *a*) forman alcoholes quirales al reaccionar con yoduro de metilmagnesio?

17.23 A cada uno de los siguientes aldehídos o cetonas se le da un nombre común. La nomenclatura sustitutiva de la IUPAC se menciona entre paréntesis. Escriba una fórmula estructural de cada uno.

a) Cloral (2,2,2-tricloroetanal)

b) Pivaldehído (2,2-dimetilpropanal)

c) Acroleína (2-propenal)

d) Crotonaldehído [(*E*)-2-butenal]

e) Citral [(*E*)-3,7-dimetil-2,6-octadienal]

f) Diacetona alcohol (4-hidroxi-4-metil-2-pentanona)

g) Carvona (5-isopropenil-2-metil-2-ciclohexenona)

h) Biacetilo (2,3-butanodiona)

17.24 El cocodrilo enano africano secreta una sustancia volátil, que se cree es una feromona sexual. Es una mezcla de dos estereoisómeros, de los cuales se muestra uno:

O

H H

a) Asigne el nombre de la IUPAC de este compuesto, incluyendo los descriptores *R* y *S* de sus centros quirales.

b) Un componente de la sustancia aromática tiene la configuración *S* en ambos centros quirales. ¿Cómo se compara ese compuesto con el que se muestra? ¿Los compuestos son enantiómeros o diasterómeros?

17.25 Indique el producto de reacción del propanal con cada una de las sustancias siguientes:

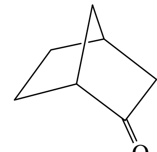
a) Hidruro de litio y aluminio

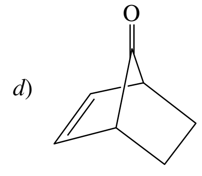
b) Borohidruro de sodio

c) Hidrógeno (con catalizador de níquel)
d) Yoduro de metilmagnesio, seguido por ácido diluido
e) Acetiluro de sodio, seguido por ácido diluido
f) Fenil-litio, seguido por ácido diluido
g) Metanol con cloruro de hidrógeno disuelto
h) Etilenglicol, ácido *p*-toluenosulfónico, benceno
i) Anilina ($C_6H_5NH_2$)
j) Dimetilamina, ácido *p*-toluenosulfónico, benceno
k) Hidroxilamina
l) Hidrazina
m) Producto de la parte *l*) calentado en trietilenglicol con hidróxido de sodio
n) *p*-Nitrofenilhidrazina
o) Semicarbazida
p) Etilentrifenilfosforano $[(C_6H_5)_3\overset{+}{P}—\overset{..}{\overset{-}{C}}HCH_3]$
q) Cianuro de sodio agregando ácido sulfúrico
r) Ácido crómico

17.26 Repita el problema anterior usando ciclopentanona en lugar de propanal.

17.27 La reducción con hidruro (con $LiAlH_4$ o $NaBH_4$) de cada una de las cetonas siguientes ha aparecido en publicaciones de química, y se produce una mezcla de dos alcoholes diasterómeros en cada caso. Escriba las estructuras, o construya modelos moleculares de ambos alcoholes producidos con cada cetona.

a) (*S*)-3-Fenil-2-butanona
b) 4-*ter*-Butilciclohexanona
c) 


d)


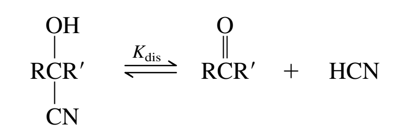
17.28 Seleccione cuál miembro de cada uno de los siguientes pares de reactivos reacciona con mayor rapidez o tiene una constante de equilibrio más favorable en la reacción con el reactivo indicado. Explique su razonamiento.

a) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ o $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (velocidad de reducción con borohidruro de sodio)

b)  $Cl_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ o $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ (constante de equilibrio para la hidratación)

c) Acetona o 3,3-dimetil-2-butanona (constante de equilibrio para formación de cianohidrina)
d) Acetona o 3,3-dimetil-2-butanona (velocidad de reducción con borohidruro de sodio)
e) $CH_2(OCH_2CH_3)_2$ o $(CH_3)_2C(OCH_2CH_3)_2$ (velocidad de hidrólisis catalizada por ácido)

17.29 Las constantes de equilibrio para la disociación (K_{dis}) de las cianohidrinas, según la ecuación



se han medido con varias cianohidrinas. ¿Cuál cianohidrina, de cada uno de los pares siguientes, tiene la mayor constante de disociación?

a) $CH_3CH_2CH(OH)CN$ o $(CH_3)_2C(OH)CN$

b) $C_6H_5CH(OH)CN$ o $C_6H_5C(OH)(CH_3)CN$

17.30 Las reacciones siguientes han aparecido en publicaciones químicas, y en cada una se obtiene un solo producto con buen rendimiento. ¿Cuál es el producto principal en cada reacción?

a) 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzaldehído (CH_3O, CH_3O, CH_3O, Br; CH=O) + $HOCH_2CH_2CH_2OH$ $\xrightarrow[\text{benceno, calor}]{\text{ácido } p\text{-toluenosulfónico}}$

b) 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (HO, OCH_3; CH=O) + CH_3ONH_2 $\longrightarrow$

c) $CH_3CH_2CH(=O)$ + $(CH_3)_2NNH_2$ $\longrightarrow$

d) H_3C–C_6H_4–$CH(CH_3)CH_2CH_2$–(1,3-dioxolan-2-ilo) $\xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ HCl}$

e) $C_6H_5C(=O)CH_3$ $\xrightarrow[HCl]{NaCN}$

f) $C_6H_5C(=O)CH_3$ + HN(morfolina)O $\xrightarrow[\text{benceno, calor}]{\text{ácido } p\text{-toluenosulfónico}}$

g) $CH_3CH_2C(CH_3)(C_6H_5)C(=O)CH_3$ + $C_6H_5C(=O)OOH$ $\xrightarrow{CHCl_3}$

h) $(CH_3)_2CHC(=O)CH(CH_3)_2$ + $HOCH_2CH_2SH$ $\xrightarrow[\text{benceno, calor}]{\text{ácido } p\text{-toluenosulfónico}}$ $C_9H_{18}OS$

17.31 La reducción de Wolff-Kishner (hidrazina, KOH, etilenglicol, 130°C) del compuesto siguiente formó el compuesto A. Al tratar el compuesto A con ácido *m*-cloroperoxibenzoico se formó el compuesto B, que al reducirse con hidruro de litio y aluminio formó el compuesto C. Oxidando el compuesto C con ácido crómico se obtuvo el compuesto D ($C_9H_{14}O$). Identifique los compuestos de A a D en esa secuencia.

(estructura: biciclo con anillo de seis miembros con doble enlace fusionado a ciclopentanona, =O)

17.32 Al reposar en agua marcada con ^{17}O, se observa que tanto el formaldehído como su hidrato han incorporado el isótopo ^{17}O del oxígeno. Sugiera una explicación razonable de esta observación.

17.33 La reacción de benzaldehído con 1,2-octanodiol en benceno con una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico forma cantidades casi iguales de dos productos, con un rendimiento combinado de 94%. Ambos productos tienen la fórmula molecular $C_{15}H_{22}O_2$. Sugiera estructuras razonables para estos productos.

17.34 Los compuestos que contienen grupos funcionales carbonilo y alcohol a la vez, con frecuencia son más estables como hemiacetales cíclicos o acetales cíclicos, que en forma de compuestos de cadena abierta. A continuación se muestran algunos ejemplos. Deduzca la estructura de cadena abierta de cada uno.

a) [estructura: O, OH]

b) [estructura: HO, O]

c) [estructura: O, O, CH_3, CH_3CH_2]

Brevicomina (excitante sexual del escarabajo del pino del oeste)

d) [estructura: O, O, CH_2CH_3, $HOCH_2$, OH]

Talarromicina A (sustancia tóxica producida por un hongo que crece en la basura de los gallineros)

17.35 Los compuestos que contienen un enlace doble carbono-nitrógeno pueden presentar isomería muy semejante a la que se observa en los alquenos. Las estructuras

$$\text{R(R')C=N(X)} \quad \text{y} \quad \text{R(R')C=N(X)}$$

son estereoisoméricas. La especificación de la estereoquímica en estos sistemas se hace mejor usando descriptores *E*-*Z*, y considerando al par solitario del nitrógeno como el grupo de menor prioridad. Escriba las estructuras o construya modelos moleculares, que muestren claramente la estereoquímica de las siguientes sustancias:

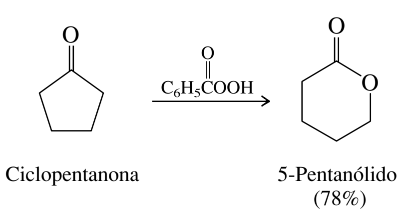
a) (*Z*)-$CH_3CH{=}NCH_3$

b) (*E*)-Oxima del acetaldehído

c) (*Z*)-Hidrazona de 2-butanona

d) (*E*)-Semicarbazona de acetofenona

17.36 Los compuestos llamados *lactonas*, que son ésteres cíclicos, se forman en la oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas cíclicas. Sugiera un mecanismo para la oxidación de Baeyer-Villiger siguiente:



Ciclopentanona

5-Pentanólido (78%)

17.37 Los químicos orgánicos suelen usar materias primas enantioméricamente puras para la síntesis de moléculas complejas (vea *Fármacos quirales*, página 301). Se ha descrito una preparación novedosa del enantiómero *S* del compuesto B, usando un sistema con la enzima bacteriana ciclohexanona monooxigenasa.

Compuesto A $\xrightarrow[\text{y coenzimas}]{O_2,\ \text{ciclohexanona monooxigenasa}}$ Compuesto B (H_3C sustituyente en lactona de siete miembros)

a) ¿Cuál es el compuesto A?

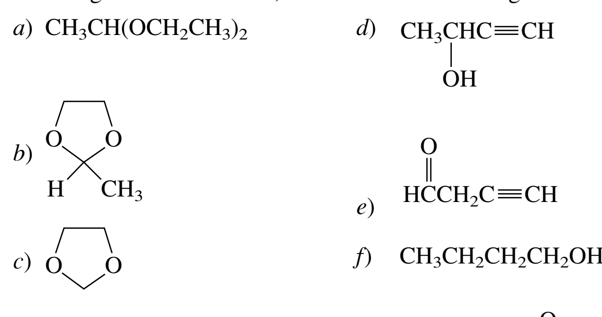
b) ¿En qué se diferenciaría el producto obtenido por tratamiento del compuesto A con ácido peroxiacético, respecto al que muestra la ecuación?

17.38 Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes reacciones:

a) $(CH_3)_3C(Cl)C(-O-)CH_2$ $\xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ $(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2OCH_3$ (88%)

b) $(CH_3)_3CCH(Cl)\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ $\xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ $(CH_3)_3CCH(OH)CH(OCH_3)_2$ (72%)

17.39 Usando etanol como fuente de todos los átomos de carbono, describa una síntesis eficiente de cada una de las siguientes sustancias, usando los reactivos orgánicos o inorgánicos que se necesiten:



17.40 Proponga una síntesis razonable de benzofenona $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ a partir de cada una de las siguientes materias primas y los reactivos inorgánicos necesarios.

a) Cloruro de benzoílo y benceno

b) Alcohol bencílico y bromobenceno

c) Bromodifenilmetano, $(C_6H_5)_2CHBr$

d) Dimetoxidifenilmetano, $(C_6H_5)_2C(OCH_3)_2$

e) 1,1,2,2-Tetrafenileteno, $(C_6H_5)_2C{=}C(C_6H_5)_2$

17.41 Se ha identificado el excitante sexual de la polilla invernal hembra como el tetraeno $CH_3(CH_2)_8CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH{=}CH_2$. Proponga una síntesis de esta sustancia, que parta del 3,6-hexadecadien-1-ol y alcohol alílico.

17.42 En las revistas de química se han mencionado síntesis de los compuestos siguientes. Use la materia prima indicada y todos los reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios y proponga secuencias cortas de reacciones que puedan ser adecuadas para cada transformación.

a) 1,1,5-trimetilciclononanona de 5,5-dimetilciclononanona

b) C_6H_5, H_3C (alqueno con ciclopentilideno) a partir de $C_6H_5C(=O)$–ciclopentilo

c) CH_3, CH_2 ‖ $CCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$ (sobre anillo bencénico) a partir de *o*-bromotolueno y 5-hexanal

d) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5CH_3$ a partir de $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2OH$

e) Cl, CH_3, CH_2OCH_3 (sobre anillo bencénico) a partir de 3-cloro-2-metilbenzaldehído

f) H_3C, C=O, CH_3, CH_3 a partir de O, CH_3, CH_3

g) CO_2CH_3, CH_3, CO_2CH_3, H_3C, CH_3 a partir de CH_3, CH=O, H_3C, CH_3

17.43 La siguiente síntesis con cinco pasos apareció en una revista de química. Sugiera los reactivos adecuados para cada paso.

O, $\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$ ⟶ O, O, $\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$ ⟶ O, O, CH_2OH ↓ O, O, $\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ ⟶ O, O, CH_3 ⟶ O, CH_3

17.44 El aumento del “carácter de enlace sencillo” en un grupo carbonilo se asocia con una menor frecuencia de alargamiento del enlace carbono-oxígeno. Entre los tres compuestos, benzaldehído, 2,4,6-trimetoxibenzaldehído y 2,4,6-trinitrobenzaldehído, ¿cuál tendrá la menor frecuencia de absorción del carbonilo? ¿Cuál tendrá la mayor?

17.45 Un compuesto tiene la fórmula molecular C_4H_8O, y contiene un grupo carbonilo. Identifique el compuesto con base en su espectro de RMN de ^1H de la figura 17.15.

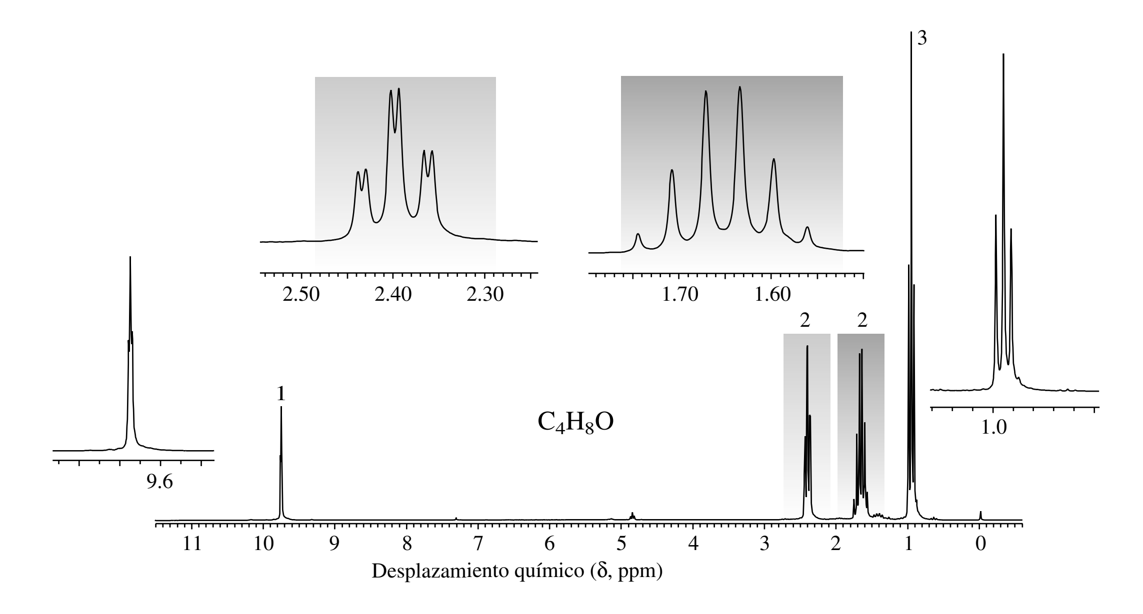


FIGURA 17.15 Espectro de RMN de ^1H de un compuesto (C_4H_8O) a 200 MHz (problema 17.45).

17.46 Un compuesto ($C_7H_{14}O$) muestra una banda intensa en su espectro de IR, a 1 710 cm^{-1}. Su espectro de RMN de ^1H consiste en tres singuletes, con relación 9:3:2, a δ 1.0, 2.1 y 2.3, respectivamente. Identifique el compuesto.

17.47 Los compuestos A y B son dicetonas isómeras de fórmula molecular $C_6H_{10}O_2$. El espectro de RMN de ^1H del compuesto A contiene dos señales, ambas singuletes, en δ 2.2 (seis protones) y δ 2.8 (dos protones). El espectro de RMN de ^1H del compuesto B muestra dos señales, una a δ 1.3 (triplete, seis protones) y la otra a δ 2.8 (cuarteto, cuatro protones). ¿Cuáles son las estructuras de los compuestos A y B?

17.48 Un compuesto ($C_{11}H_{14}O$) muestra una banda intensa en su espectro de IR cerca de 1 700 cm^{-1}. Su espectro de RMN de ^1H se muestra en la figura 17.16. ¿Cuál es la estructura del compuesto?

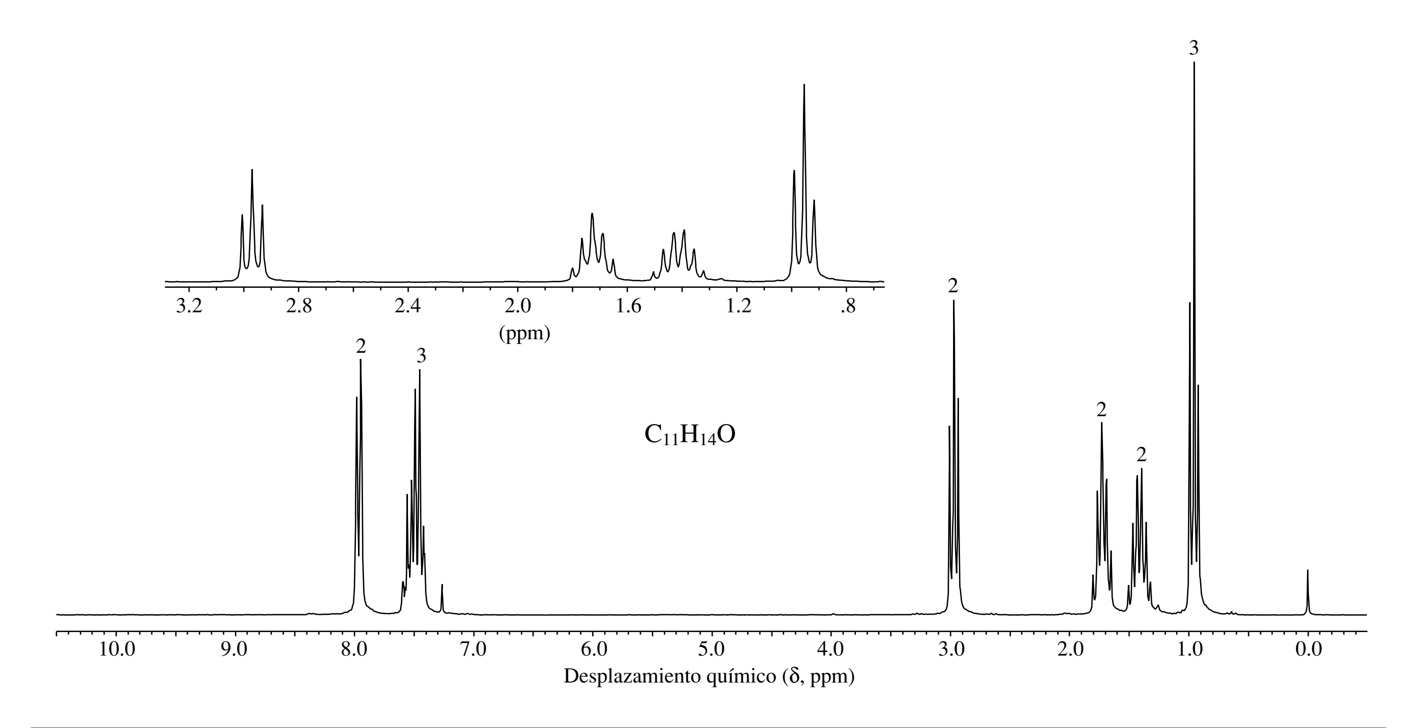


FIGURA 17.16 Espectro de RMN de ^1H de un compuesto ($C_{11}H_{14}O$) a 200 MHz (problema 17.48).

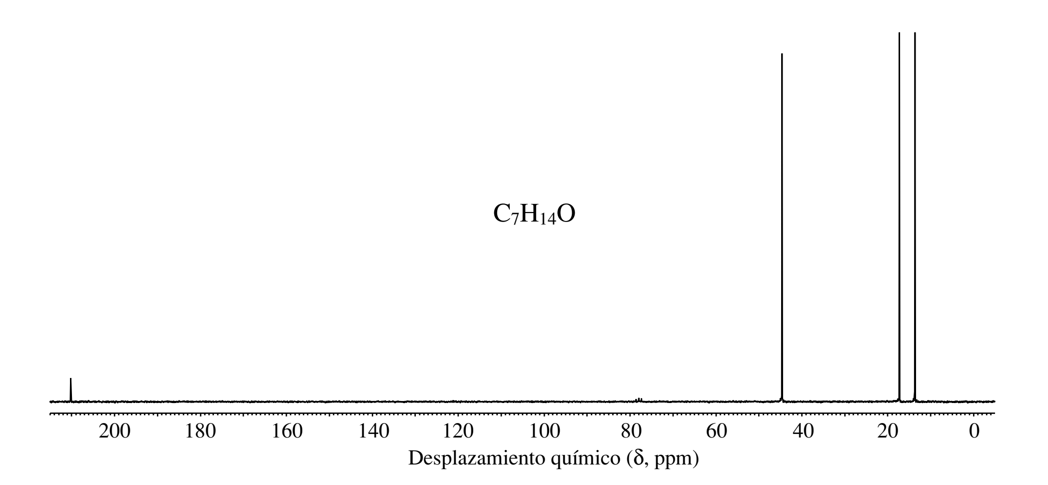


FIGURA 17.17 Espectro de RMN de ^{13}C de un compuesto ($C_7H_{14}O$) (problema 17.49).

17.49 Un compuesto es una cetona de fórmula molecular $C_7H_{14}O$. Su espectro de RMN de ^{13}C se muestra en la figura 17.17. ¿Cuál es la estructura del compuesto?

17.50 El compuesto A y el compuesto B son isómeros con fórmula molecular $C_{10}H_{12}O$. El espectro de masas de cada uno contiene un pico abundante en *m*/*z* 105. Los espectros de RMN de ^{13}C del compuesto A (figura 17.18) y del compuesto B (figura 17.19) se muestran a continuación. Identifique esos dos isómeros.

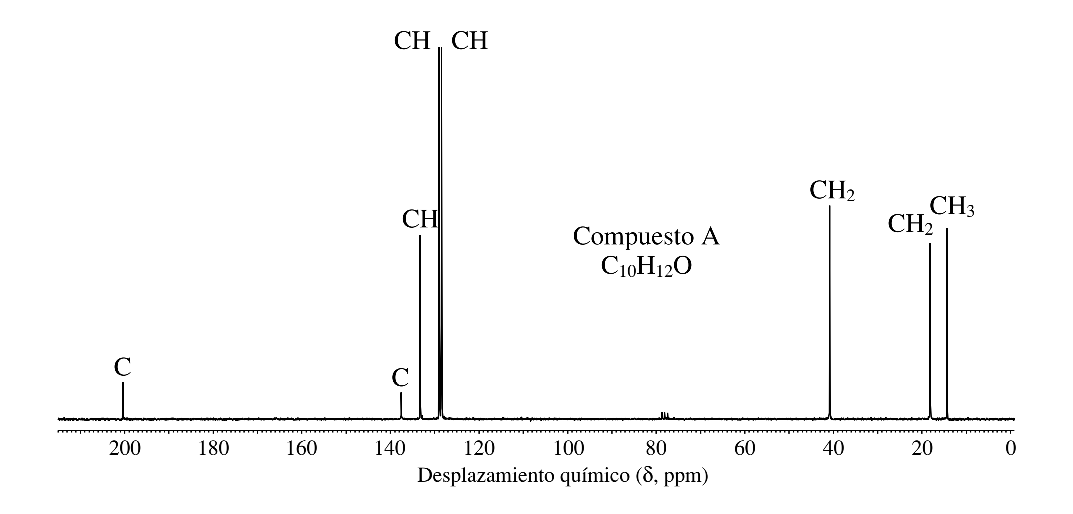


FIGURA 17.18 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto A ($C_{10}H_{12}O$) (problema 17.50).

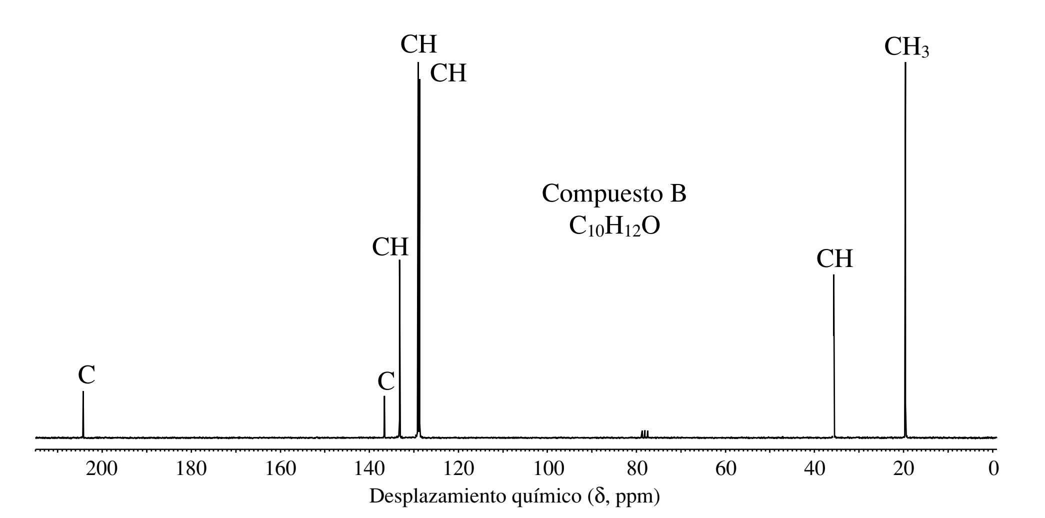
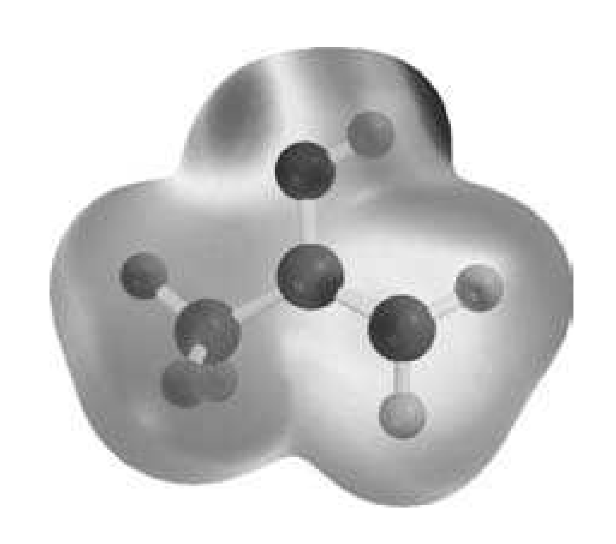


FIGURA 17.19 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto B ($C_{10}H_{12}O$) (problema 17.50).



Enoles y enolatos

Esbozo del capítulo

18.1 EL HIDRÓGENO α Y SU pK_a . . . 766
18.2 LA CONDENSACIÓN ALDÓLICA . . . 769
18.3 CONDENSACIONES ALDÓLICAS MIXTAS . . . 774
18.4 ALQUILACIÓN DE IONES ENOLATO . . . 775
18.5 ENOLIZACIÓN Y CONTENIDO DE ENOL . . . 776
18.6 ESTABILIZACIÓN DE ENOLES . . . 779
18.7 HALOGENACIÓN α DE ALDEHÍDOS Y CETONAS . . . 781
18.8 MECANISMO DE HALOGENACIÓN α DE ALDEHÍDOS Y CETONAS . . . 782
18.9 LA REACCIÓN DEL HALOFORMO . . . 783
18.10 ALGUNAS CONSECUENCIAS QUÍMICAS Y ESTEREOQUÍMICAS DE LA ENOLIZACIÓN . . . 786
■ *La reacción del haloformo y la biosíntesis de trihalometanos* . . . 787
18.11 EFECTOS DE LA CONJUGACIÓN EN ALDEHÍDOS Y CETONAS α,β-INSATURADOS . . . 788
18.12 ADICIÓN CONJUGADA A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β-INSATURADOS . . . 789
18.13 ADICIÓN DE CARBANIONES A CETONAS α,β-INSATURADAS: LA REACCIÓN DE MICHAEL . . . 792
18.14 ADICIÓN CONJUGADA DE REACTIVOS DE ORGANOCOBRE A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β-INSATURADOS . . . 792
18.15 RESUMEN . . . 793
PROBLEMAS . . . 796

CAPÍTULO 18

Mecanismos

18.1 Adición aldólica de butanal 770
18.2 Deshidratación en una condensación aldólica catalizada por bases 773
18.3 Enolización de un aldehído o cetona en solución acuosa, catalizada por bases 777
18.4 Enolización de un aldehído o una cetona en solución acuosa, catalizada por ácidos 778
18.5 Bromación de la acetona catalizada por ácidos 783
18.6 Bromación α de la acetona en solución básica 784
18.7 Reacción del haloformo para la acetona 785
18.8 Comparación de adiciones 1,2 y 1,4 a aldehídos y cetonas α,β-insaturados 791

En el capítulo anterior usted aprendió que la adición nucleofílica al grupo carbonilo es uno de los tipos fundamentales de reacciones en química orgánica. Pero la adición nucleofílica no es el único mecanismo disponible para los aldehídos y las cetonas. En este capítulo aprenderá un patrón distinto de reactividad, basado en el equilibrio de los aldehídos o cetonas con los **enoles** y **enolatos**.

Enol

Aldehído o cetona

Ion enolato

Este capítulo complementa al anterior. Juntos demuestran la extraordinaria variedad de reacciones de que se dispone para los aldehídos y las cetonas.

18.1 EL HIDRÓGENO α Y SU pK_a

Es conveniente usar letras griegas para indicar átomos en un aldehído o una cetona y su relación con el grupo carbonilo. El átomo de carbono adyacente al carbono carbonílico es el átomo de carbono α; el siguiente, más adelante de la cadena, es el carbono β, y así sucesivamente. Por ejemplo, el butanal tiene un carbono α, uno β y uno γ.

$$\underset{\gamma}{CH_3}\underset{\beta}{CH_2}\underset{\alpha}{CH_2}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

El grupo carbonilo es el punto de referencia; no se le asigna letra griega.

Los hidrógenos adquieren la misma letra griega que la del átomo de carbono al que están unidos. Un hidrógeno unido al carbono α es un hidrógeno α. El butanal tiene dos hidrógenos α, dos hidrógenos β y tres hidrógenos γ. No se asigna letra griega al hidrógeno unido directamente con el grupo carbonilo de un aldehído.

Por experiencia, hasta ahora, se sabe que los enlaces C—H no son muy ácidos. Por ejemplo, los alcanos tienen un valor pK_a de 60, aproximadamente. Sin embargo, comparados con ellos, los aldehídos y las cetonas tienen hidrógenos relativamente ácidos en sus átomos de carbono α.

Se combinan dos factores, uno inductivo y otro de resonancia, para que un hidrógeno α de un aldehído o una cetona sea relativamente ácido. El efecto inductivo que retira electrones del grupo carbonilo aumenta el carácter positivo del hidrógeno α, y la resonancia estabiliza la base conjugada.

El efecto inductivo aumenta el carácter positivo de un hidrógeno α

La deslocalización electrónica estabiliza la base conjugada

La base conjugada de un aldehído o cetona se llama **ion enolato**. De las dos estructuras de resonancia mostradas para la base conjugada, la que más contribuye es la que tiene la carga negativa en el oxígeno.

La tabla 18.1 muestra los valores pK_a de algunos aldehídos y cetonas simples y muestra la estructura de los enolatos correspondientes. Lo más importante que se debe recordar acerca de la acidez de aldehídos y cetonas es:

1. El hidrógeno ácido está unido a un carbono α.
2. Los aldehídos y las cetonas simples tienen valores de pK_a dentro del intervalo 16 a 20, lo que los hace ácidos ligeramente más débiles que el agua (pK_a 15.7), y más o menos del mismo grado que la mayoría de los alcoholes.

PROBLEMA 18.1

En cada una de las siguientes sustancias determine el hidrógeno más ácido y escriba una ecuación química del proceso de transferencia de protones que sucede al reaccionar con iones hidróxido. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones, e identifique el ácido, la base, el ácido conjugado y la base conjugada.

a) *ter*-Butil metil cetona
b) 3-Metilbutanal
c) Ciclohexanona

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Los únicos hidrógenos α de la *ter*-butil metil cetona son los del grupo metilo unido al carbonilo. Sólo los hidrógenos α son lo bastante ácidos como para

que un hidróxido los sustraiga. Ninguno de los hidrógenos del grupo *ter*-butilo son hidrógenos α.

$$H—\ddot{O}:^- + H_2C(H)—C(=O)—C(CH_3)_3 \rightleftharpoons H—\ddot{O}—H + H_2C=C(—O^-)—C(CH_3)_3$$

Ion hidróxido (base) | *ter*-Butil metil cetona (ácido) | Agua (ácido conjugado) | Ion enolato (base conjugada)

Los sustituyentes afectan el valor de la pK_a de un hidrógeno α en las formas conocidas. Los sustituyentes electronegativos, como el cloro, aumentan la acidez de un hidrógeno α. Un sustituyente fenilo aumenta la acidez de los hidrógenos α bencílicos, porque ayuda a deslocalizar la carga negativa del enolato.

	CH_3CCH_3 (C=O)	CH_3CCH_2Cl (C=O)	CH_3CCH_2—C₆H₅ (C=O)
pK_a	19.3	14.1	15.9

Las β-dicetonas son compuestos que contienen dos grupos carbonilo unidos a un mismo carbono; tienen valores de pK_a del orden de 9 y, en esencia, el ion hidróxido las convierte totalmente en sus enolatos.

TABLA 18.1 Valores de pK_a de algunos aldehídos y cetonas*

Compuesto	Estructura	Enolato	pK_a
Acetona	C**H₃**C(=O)C**H₃**	$H_2C=C(O^-)CH_3$	19.3
Acetofenona	**H₃**C—C(=O)—C₆H₅	$H_2C=C(O^-)$—C₆H₅	18.3
Acetaldehído	**H₃**C—C(=O)H	$H_2C=C(O^-)H$	16.7
2-Metilpropanal	$(CH_3)_2$C**H**—C(=O)H	$(CH_3)_2C=C(O^-)H$	15.5

*Los hidrógenos ácidos están enlazados al carbono α y se indican en negritas.

$$H\text{—}\ddot{O}:^- + H_3C\text{—}C(=O)\text{—}CH_2\text{—}C(=O)\text{—}CH_3 \underset{}{\overset{K \approx 10^6}{\rightleftharpoons}} H\text{—}\ddot{O}\text{—}H + H_3C\text{—}C(=O)\text{—}CH{=}C(O^-)\text{—}CH_3$$

Ion hidróxido | 2,4-Pentanodiona ácido más fuerte ($pK_a = 9$) | Agua ácido más débil ($pK_a = 15.7$) | Enolato de la 2,4-pentanodiona

Observe que es el grupo metileno, unido a los dos grupos carbonilo, el que se desprotona. Ambos grupos carbonilo participan en la estabilización del enolato, al deslocalizar su carga negativa.

$$H_3C\text{—}C(O^-){=}CH\text{—}C(=O)\text{—}CH_3 \longleftrightarrow H_3C\text{—}C(=O)\text{—}\ddot{C}H^-\text{—}C(=O)\text{—}CH_3 \longleftrightarrow H_3C\text{—}C(=O)\text{—}CH{=}C(O^-)\text{—}CH_3$$

PROBLEMA 18.2

Escriba la estructura del ion enolato derivado de cada uno de los compuestos β-dicarbonílicos. Muestre las tres formas de resonancia más estables para cada enolato.

a) 2-Metil-1,3-ciclopentanodiona

b) 1-Fenil-1,3-butanodiona

c) (2-formilciclohexanona: ciclohexanona con grupo CH=O en el carbono 2; O, O, CH)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Primero identifique el protón que sustrae la base. Está en el carbono entre los dos grupos carbonilo.

(2-metil-1,3-ciclopentanodiona, H, CH_3) + $^-:\ddot{O}H$ ⟶ (anión, CH_3) + $H\text{—}\ddot{O}H$

Las tres formas de resonancia más estables de este anión son

(enolato con $:\ddot{O}^-$ inferior, CH_3) ⟷ (carbanión, CH_3) ⟷ (enolato con $:\ddot{O}^-$ superior, CH_3)

El hecho de que los valores pK_a de los aldehídos y las cetonas más simples sean de unos 16 a 20, indica que tanto el compuesto carbonílico como su enolato están presentes cuando se establece un equilibrio ácido-base con el ion hidróxido. Por ejemplo, los valores pK_a del 2-metilpropanal y del agua son tan parecidos entre sí que la constante de equilibrio para la formación del enolato es 1, aproximadamente.

$$H\text{—}\ddot{O}:^- + (H_3C)_2CH\text{—}CH{=}O \overset{K \approx 1}{\rightleftharpoons} H\text{—}\ddot{O}\text{—}H + (H_3C)_2C{=}CH\text{—}O^-$$

Ion hidróxido | 2-Metilpropanal $pK_a = 15.5$ | Agua $pK_a = 15.7$ | Enolato del 2-metilpropanal

Cuando en una solución están presentes un aldehído o una cetona y su enolato al mismo tiempo, pueden reaccionar entre sí, en lo que se llama una *condensación aldólica*. Esas reacciones son parte importante de este capítulo, y se describirán en las secciones 18.2 y 18.3.

Los aldehídos y las cetonas se pueden convertir totalmente en sus enolatos, si se usan bases muy fuertes, como la diisopropilamida de litio $[(CH_3)_2CH]_2NLi$.

$(CH_3)_2CH$:N:⁻ $(CH_3)_2CH$ + Acetofenona $\underset{}{\overset{K \approx 10^{18}}{\rightleftharpoons}}$ $(CH_3)_2CH$:N—H $(CH_3)_2CH$ + Enolato de la acetofenona

Ion diisopropilamida | Acetofenona ácido más fuerte (pK_a = 18.3) | Diisopropilamina ácido más débil (pK_a = 36) | Enolato de la acetofenona

La diisopropilamida de litio (llamada LDA, del inglés *lithium diisopropylamide*) se compara con la amida de sodio ($NaNH_2$) en basicidad, pero a diferencia de ella, está muy impedida estéricamente para competir en la adición nucleofílica al grupo carbonilo.

PROBLEMA 18.3

El metil-litio es una base más fuerte que la diisopropilamida de litio, pero no es una buena opción para convertir aldehídos y cetonas en sus enolatos. ¿Puede explicar por qué?

Con estos antecedentes, ahora se procederá a ver la aplicación más importante de los enolatos en síntesis orgánica: la condensación aldólica.

18.2 LA CONDENSACIÓN ALDÓLICA

Se acaba de ver que el tratamiento de la mayoría de los aldehídos y las cetonas (los que tengan hidrógenos α con un valor pK_a de 16 a 20) con bases, como hidróxidos y alcóxidos, forma una solución con cantidades considerables tanto del aldehído y la cetona como de su enolato. Sin embargo, puede ocurrir la formación de un enlace carbono-carbono.

$$2RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightleftharpoons{HO^-,\ H_2O} RCH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}H—\underset{R}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Aldehído — β-Hidroxialdehído

Se establece un equilibrio, desplazado a la derecha para muchos aldehídos, y a la izquierda para la mayor parte de las cetonas. Al β-hidroxi aldehído producido se le llama **aldol**, porque contiene funciones tanto aldehído como alcohol (*ald* + *ol* = *aldol*); a la reacción mediante la que se forma el enlace carbono-carbono se le llama **adición aldólica**.

$$2CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[6\ a\ 8°C]{KOH,\ H_2O} CH_3CH_2CH_2\underset{HO}{\underset{|}{C}}H\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Butanal — 2-Etil-3-hidroxihexanal (75%)

Algunos de los primeros estudios de la reacción aldólica fueron hechos por Aleksander Borodin. Aunque era médico práctico y químico de profesión, se recuerda a Borodin por ser el autor de algunas de las obras más conocidas de la música rusa. Vea las pp. 326-327 del *Journal of Chemical Education*, de abril de 1987, donde se presenta una semblanza biográfica de Borodin.

La adición aldólica del butanal se muestra en el mecanismo 18.1. El primer paso es la sustracción del protón del carbono α del aldehído por la base, que en este caso es hidróxido. Hasta este punto, la mezcla de reacción contiene al aldehído y su enolato. El grupo carbonilo

MECANISMO 18.1 Adición aldólica de butanal

Reacción general:

$$2CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \underset{}{\overset{HO^-}{\rightleftharpoons}} CH_3CH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}H\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Butanal 2-Etil-3-hidroxihexanal

Paso 1: La base, en este caso el ion hidróxido, convierte una parte del butanal en su enolato, sustrayendo un protón del carbono α.

Ion hidróxido + Butanal ⇌ Agua + Enolato del butanal

Paso 2: El enolato se adiciona de forma nucleofílica al grupo carbonilo.

Butanal (electrófilo) + Enolato del butanal (nucleófilo) ⇌ Alcóxido de la adición nucleofílica

Paso 3: El ion alcóxido formado en el paso 2 toma un protón del agua y forma el producto de la adición aldólica.

Agua + Alcóxido de la adición nucleofílica ⇌ Ion hidróxido + 2-Etil-3-hidroxihexanal

del aldehído es electrofílico; el enolato es nucleofílico. Esta reactividad complementaria conduce a la adición nucleofílica del enolato al grupo carbonilo (paso 2); es el paso en el que se forma el nuevo enlace carbono-carbono, y su producto no es más que el ion alcóxido del aldol correspondiente. La transferencia de protón desde el disolvente (agua), completa el proceso (paso 3).

PROBLEMA 18.4

Escriba la estructura del producto de la adición aldólica de:

a) Pentanal, $CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

b) 2-Metilbutanal, $CH_3CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

c) 3-Metilbutanal, $(CH_3)_2CHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Una buena forma de identificar correctamente al producto de la adición aldólica de cualquier aldehído es seguir el mecanismo del proceso. Recuerde que el primer paso es la formación del enolato, y que para formarlo se *debe* sustraer un protón del carbono α.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + HO^- \rightleftharpoons CH_3CH_2CH_2\overset{-}{\ddot{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \longleftrightarrow CH_3CH_2CH_2CH{=}\overset{O^-}{\overset{|}{C}}H$$

Pentanal — Hidróxido — Enolato de pentanal

Ahora el carbono α con carga negativa, del enolato, forma un nuevo enlace carbono-carbono con el grupo carbonilo. La transferencia de protón del disolvente completa el proceso.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + :\overset{-}{C}H(CH_2CH_2CH_3)\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O^-}{\overset{|}{C}}H\underset{CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Pentanal — Enolato del pentanal

$$\xrightarrow{H_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}H\underset{CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

3-Hidroxi-2-propilheptanal (producto de la adición aldólica del pentanal)

Los productos β-hidroxi aldehídos de la adición aldólica sufren deshidratación al calentarlos, y forman *aldehídos α,β-insaturados*:

$$RCH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}H\underset{R}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow{\text{calor}} RCH_2CH{=}\underset{R}{\underset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + H_2O$$

β-Hidroxialdehído — Aldehído α,β-insaturado — Agua

La conjugación del enlace doble recién formado con el grupo carbonilo estabiliza al aldehído α,β-insaturado y es la fuerza motriz para la deshidratación; controla su regioselectividad. La deshidratación puede hacerse calentando el aldol con ácido o con base. En general, el producto que se desea es el aldehído α,β-insaturado, para lo que se hace la reacción de adición aldólica, catalizada por base, a temperatura elevada. Bajo estas condiciones, una vez que se forma el producto de adición aldólica, pierde rápidamente agua para formar el aldehído α,β-insaturado.

$$2CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[\text{80 a 100°C}]{\text{NaOH, } H_2O} CH_3CH_2CH_2CH{=}\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \quad \text{vía} \quad CH_3CH_2CH_2\overset{OH}{\overset{|}{C}}H\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

Butanal — 2-Etil-2-hexenal (86%) — 2-Etil-2-hidroxihexanal (no se aísla; se deshidrata bajo las condiciones de la reacción)

A las reacciones en que se combinan dos moléculas de un aldehído para formar un aldehído α,β-insaturado y una molécula de agua se les llama **condensaciones aldólicas**.

Recuerde, de la sección 15.7, que una condensación es una reacción en la que se combinan dos moléculas para formar un producto, junto con una molécula pequeña (normalmente inorgánica) como el agua.

PROBLEMA 18.5

Escriba la estructura del producto de la condensación aldólica con cada uno de los aldehídos en el problema 18.4. Uno de ellos puede sufrir adición aldólica, pero no condensación aldólica. ¿Por qué?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La deshidratación del producto de adición aldólica del pentanal introduce el enlace doble entre C-2 y C-3, para formar un aldehído α,β-insaturado.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(OH)CH(CH_2CH_2CH_3)CH{=}O \xrightarrow{-H_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}C(CH_2CH_2CH_3)CH{=}O$$

Producto de la adición aldólica del pentanal (3-hidroxi-2-propilheptanal)

Producto de la condensación aldólica del pentanal (2-propil-2-heptenal)

Se han visto numerosos ejemplos de deshidratación de alcoholes catalizada por ácidos. Así, puede resultar extraño que los aldoles puedan sufrir deshidratación en solución básica. Es otro ejemplo de la forma en que la acidez de los hidrógenos α afecta la reactividad de los compuestos carbonílicos. Como se aprecia claramente en el mecanismo 18.2, la eliminación se puede hacer por formación inicial de un enolato, que entonces pierde hidróxido para formar el aldehído α,β-insaturado.

El mecanismo 18.2 se clasifica como E1bc (*eliminación-unimolecular, base conjugada*), porque la base conjugada del reactivo sufre disociación unimolecular.

Como en otras reacciones reversibles de adición nucleofílica, los equilibrios de las adiciones aldólicas son menos favorables para las cetonas que para los aldehídos. Por ejemplo, en el equilibrio sólo existe 2% del producto de la adición aldólica de la acetona.

$$2CH_3CCH_3 \underset{98\%}{\overset{2\%}{\rightleftharpoons}} CH_3C(OH)(CH_3)CH_2CCH_3$$

Acetona — 4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona

El caso es parecido en otras cetonas. Se han desarrollado procedimientos especiales para la adición aldólica y la autocondensación de cetonas, pero rara vez se usan.

Las condensaciones aldólicas de los compuestos dicarbonílicos, incluidas las dicetonas, suceden intramolecularmente cuando existe la oportunidad de formar anillos de cinco o seis miembros.

$$\text{1,6-Ciclodecanodiona} \xrightarrow[\text{calor}]{Na_2CO_3,\ H_2O} [\text{aldol (OH)}] \longrightarrow \text{Biciclo[5.3.0]dec-1(7)-en-2-ona}$$

1,6-Ciclodecanodiona — No se aísla; se deshidrata bajo las condiciones de la reacción — Biciclo[5.3.0]dec-1(7)-en-2-ona (96%)

Las condensaciones aldólicas son procesos fundamentales para la formación de enlaces carbono-carbono en química orgánica sintética. Además, como los productos de las condensaciones aldólicas contienen grupos funcionales que pueden ser modificados después, se puede obtener una gran variedad de sustancias útiles.

Para ilustrar la forma en que se puede acoplar la condensación aldólica a la modificación del grupo funcional, vea la síntesis del 2-etil-1,3-hexanodiol, compuesto que se usa como repe-

MECANISMO 18.2 Deshidratación en una condensación aldólica catalizada por bases

Reacción general:

$$RCH_2CH(OH)\text{—}CHR\text{—}CHO \xrightarrow{HO^-} RCH_2CH{=}C(R)\text{—}CHO + H_2O$$

β-Hidroxialdehído — Aldehído α,β-insaturado — Agua

Paso 1: El ion hidróxido sustrae un protón del átomo de α-carbono del β-hidroxialdehído, para formar el enolato correspondiente.

$$RCH_2CH(OH)\text{—}CHR\text{—}CH{=}O + {}^-{:}\ddot{O}\text{—}H \overset{\text{rápido}}{\rightleftharpoons} RCH_2CH(OH)\text{—}C(R){=}CH\text{—}\ddot{O}{:}^- + H\text{—}\ddot{O}\text{—}H$$

β-Hidroxialdehído — Ion hidróxido — Enolato — Agua

Paso 2: El ion hidróxido es expulsado del enolato con carga negativa, y se forma un enlace doble entre los carbonos α y β.

$$RCH_2CH(OH)\text{—}C(R){=}CH\text{—}\ddot{O}{:}^- \xrightarrow{\text{lenta}} H\text{—}\ddot{O}{:}^- + RCH_2CH{=}C(R)\text{—}CH{=}\ddot{O}{:}$$

Enolato — Hidróxido — Aldehído α,β-insaturado

lente de insectos. Este 1,3-diol se prepara por la reducción del producto de la adición aldólica del butanal:

$$CH_3CH_2CH_2CHO \xrightarrow{\text{adición aldólica}} CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH(CH_2CH_3)CHO \xrightarrow[Ni]{H_2} CH_3CH_2CH_2CH(OH)CH(CH_2CH_3)CH_2OH$$

Butanal — 2-Etil-3-hidroxihexanal — 2-Etil-1,3-hexanodiol

PROBLEMA 18.6

Describa una síntesis para el 2-etil-1-hexanol a partir de butanal.

El potencial para formar enlaces carbono-carbono que tiene la condensación aldólica se ha aprovechado más allá de la autocondensación que se describió en esta sección, hasta casos en los que reaccionan dos compuestos carbonílicos distintos en las que se llaman *condensaciones aldólicas mixtas*.

18.3 CONDENSACIONES ALDÓLICAS MIXTAS

Las condensaciones aldólicas mixtas sólo pueden ser efectivas si se limita la cantidad de posibilidades de reacción. Por ejemplo, no tendría caso tratar una solución de acetaldehído y propanal con una base. Bajo estas condiciones se forma una mezcla de cuatro productos de adición aldólica. Dos de ellos son el resultado de la autoadición:

$CH_3CH(OH)CH_2CH{=}O$

3-Hidroxibutanal
(de la adición del enolato del acetaldehído al acetaldehído)

$CH_3CH_2CH(OH)CH(CH_3)CH{=}O$

3-Hidroxi-2-metilpentanal
(de la adición del enolato del propanal al propanal)

Dos son los productos de la adición mixta:

$CH_3CH(OH)CH(CH_3)CH{=}O$

3-Hidroxi-2-metilbutanal
(de la adición del enolato del propanal al acetaldehído)

$CH_3CH_2CH(OH)CH_2CH{=}O$

3-Hidroxipentanal
(de la adición del enolato del acetaldehído al propanal)

PROBLEMA 18.7

Use flechas curvas para mostrar los procesos de formación de los enlaces carbono-carbono que conducen a los cuatro productos de la adición aldólica que se acaban de mostrar.

Las condensaciones aldólicas mixtas que tienen más utilidad en síntesis son aquellas en las que:

1. Sólo uno de los reactivos puede formar un enolato, o bien,
2. Uno de los reactivos es más reactivo hacia la adición nucleofílica que el otro.

Por ejemplo, el formaldehído no puede formar un enolato, pero puede reaccionar con el enolato de algún otro aldehído o cetona.

$$HCH{=}O + (CH_3)_2CHCH_2CH{=}O \xrightarrow[\text{agua-éter}]{K_2CO_3} (CH_3)_2CHCH(CH_2OH)CH{=}O$$

Formaldehído — 3-Metilbutanal — 2-Hidroximetil-3-metilbutanal (52%)

Además, el formaldehído es tan reactivo hacia la adición nucleofílica, que suprime la autocondensación del otro componente, al reaccionar rápidamente con cualquier enolato presente.

Los aldehídos aromáticos no pueden formar enolatos, y se ha efectuado una gran cantidad de condensaciones aldólicas en las que un aldehído aromático reacciona con un enolato. Recuerde que las cetonas no sufren autocondensación con facilidad. Así, en el ejemplo ante-

$$CH_3O-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[30°C]{NaOH,\ H_2O} CH_3O-C_6H_4-CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

p-Metoxibenzaldehído — Acetona — 4-(*p*-Metoxifenil)-3-buten-2-ona (83%)

rior, el enolato de la acetona reacciona, de preferencia, con el aldehído aromático, y forma el producto de la condensación aldólica mixta con buenos rendimientos. Las condensaciones aldólicas mixtas que usan aldehídos aromáticos siempre implican la deshidratación del producto de la adición mixta, y forman un producto en el que está conjugado el enlace doble, tanto con el anillo aromático como con el grupo carbonilo.

Las condensaciones aldólicas mixtas en las que la acetona reacciona con un aldehído aromático se llaman *condensaciones de Claisen-Schmidt*.

PROBLEMA 18.8

Escriba la estructura del producto de la condensación aldólica mixta del benzaldehído con:

a) Acetofenona, $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

b) *ter*-Butil metil cetona, $(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

c) Ciclohexanona

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El enolato de la acetofenona reacciona con el benzaldehído y forma el producto de la adición mixta. El intermediario se deshidrata y forma la cetona α,β-insaturada.

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + :\overset{-}{C}H_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$$

Benzaldehído — Enolato de la acetofenona — 1,3-Difenil-2-propen-1-ona

En realidad, el producto de la condensación aldólica mixta, 1,3-difenil-2-propen-1-ona, es el que se aísla con 85% de rendimiento, al tratar el benzaldehído con acetofenona en solución acuosa de etanol con hidróxido de sodio, a 15 a 30°C.

Otra forma de asegurarse de que sólo esté presente un enolato, es usar diisopropilamida de litio (LDA; sección 18.1) como base para sustraer el protón α. La LDA es una base tan fuerte, que la formación del enolato es virtualmente instantánea y cuantitativa. En el experimento se agrega una cetona a una solución de LDA en un disolvente adecuado, seguida por el compuesto con el que va a reaccionar el enolato.

$$(CH_3)_3C\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3 \xrightarrow[THF]{LDA} \overset{-}{:}\ddot{O}:(\,(CH_3)_3C)C{=}C(CH_3)(H) \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} (CH_3)_3C\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H-\overset{:\ddot{O}H}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3$$

2,2-Dimetil-3-pentanona — Enolato — 5-Hidroxi-2,2,4-trimetil-3-heptanona (81%)

18.4 ALQUILACIÓN DE IONES ENOLATO

Como fuentes de carbono nucleofílico, los enolatos tienen el potencial de ser alquilados en el carbono α, por reacción con halogenuros de alquilo.

$$R_2CHCR' \xrightarrow{\text{base}} R_2C{=}CR'(O^-) \xrightarrow[S_N2]{R''X} R_2C(R'')-CR'(=O)$$

Aldehído o cetona — Enolato — Derivado α-alquilado de un aldehído o una cetona

La alquilación se lleva a cabo por un mecanismo S_N2, en el que el ion enolato actúa como nucleófilo frente al halogenuro de alquilo.

En la práctica, esta reacción es difícil de efectuar con aldehídos y cetonas simples, porque la condensación aldólica compite con la alquilación. Además, no siempre es posible limitar la reacción a la introducción de un solo grupo alquilo. La generación de enolatos de cetonas usando LDA ayuda a disminuir algunos de esos problemas, pero aun así, rara vez la alquilación es regioespecífica si la cetona es asimétrica.

2-Metilciclohexanona $\xrightarrow[\text{2. } C_6H_5CH_2Br]{\text{1. LDA}}$ 2-Bencil-6-metilciclohexanona (≈52% de rendimiento) + 2-Bencil-2-metilciclohexanona (≈7% de rendimiento)

PROBLEMA 18.9

Escriba la estructura del enolato que reacciona con bromuro de bencilo para formar cada uno de los productos de la ecuación anterior.

Los mejores procedimientos de alquilación usan β-dicetonas como materias primas. Al ser relativamente ácidas, las β-dicetonas se pueden convertir, en forma cuantitativa, en sus iones enolato por bases débiles y no se autocondensan. En el caso ideal, el halogenuro de alquilo debería ser un halogenuro de metilo o de alquilo primario.

$$CH_3CCH_2CCH_3 \ (\text{O, O}) + CH_3I \xrightarrow{K_2CO_3} CH_3CCHCCH_3 \ (\text{O, O}; CH_3)$$

2,4-Pentanodiona — Yodometano — 3-Metil-2,4-pentanodiona (75 a 77%)

18.5 ENOLIZACIÓN Y CONTENIDO DE ENOL

La conversión de aldehídos y cetonas en iones enolato es una reacción ácido-base que tiene, como ya se ha visto, gran valor en síntesis. Un factor importante para comprender las propiedades de los aldehídos y las cetonas está relacionado con sus isómeros **enólicos**. El proceso por el que un aldehído o cetona se convierte en el enol correspondiente se llama **enolización**, o **tautomería ceto-enol**. (*Tautomería* quiere decir interconversión entre dos estructuras que difieren en la colocación de un átomo o un grupo.)

Las formas cetónica y enólica representan isómeros constitucionales. Empleando la terminología antigua, se les llama *tautómeros* entre sí.

MECANISMO 18.3 Enolización de un aldehído o cetona en solución acuosa, catalizada por bases

Reacción general:

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} \xrightleftharpoons{HO^-} \underset{\text{Enol}}{RCH{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}R'}$$

Paso 1: Un protón es sustraído, por el ion hidróxido, del carbono α- del compuesto carbonílico.

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{R\underset{H}{\underset{|}{C}}H{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}R'} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{{}^-\!:\ddot{O}{-}H} \xrightleftharpoons{\text{lenta}} \underset{\text{Base conjugada del compuesto carbonílico}}{R\underset{-}{\ddot{C}}H{-}\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}R'} + \underset{\text{Agua}}{H{-}\ddot{O}{-}H}$$

Paso 2: Una molécula de agua actúa como ácido de Brønsted, y transfiere un protón al oxígeno del ion enolato.

$$\underset{\text{Base conjugada del compuesto carbonílico}}{RCH{=}\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C}}R'} + \underset{\text{Agua}}{H{-}\ddot{O}{-}H} \xrightleftharpoons{\text{rápida}} \underset{\text{Enol}}{RCH{=}\overset{:\ddot{O}-H}{\overset{|}{C}}R'} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{H{-}\ddot{O}:^-}$$

$$\underset{\text{Forma cetónica}}{RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} \xrightleftharpoons{\text{tautomería}} \underset{\text{Forma enólica}}{RCH{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}R'}$$

El mecanismo de la enolización implica dos pasos separados para la transferencia del protón, no es un proceso de un paso en el que un protón salte del carbono al oxígeno. Es relativamente lento en solución neutra, pero se puede catalizar ya sea con ácidos o con bases.

El mecanismo catalizado por base (mecanismo 18.3) es consecuencia natural de lo que ya se ha visto acerca del comportamiento de aldehídos y cetonas en solución básica. La reacción se inicia (paso 1) con la sustracción de un protón del carbono α, para formar un enolato. La carga negativa del enolato se comparte entre el carbono α y el oxígeno. La transferencia del protón, del disolvente al carbono α, sólo invierte el paso 1 y regresa al aldehído o a la cetona iniciales. La transferencia del protón al oxígeno (paso 2) forma el enol.

El primer paso en el mecanismo catalizado por ácido (mecanismo 18.4) es la protonación del oxígeno carbonílico por el catalizador ácido. Esta protonación aumenta la acidez del hidrógeno α y permite que sea eliminado por una molécula de disolvente neutro o débilmente básico, en el segundo paso. El producto es el enol.

Ambos mecanismos, el catalizado por ácidos y el catalizado por bases, consisten en dos pasos para la transferencia del protón: sustracción del protón del carbono y transferencia del

MECANISMO 18.4 Enolización de un aldehído o una cetona en solución acuosa, catalizada por ácidos

Reacción general:

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} \xrightleftharpoons{H_3O^+} \underset{\text{Enol}}{RCH{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}R'}$$

Paso 1: Un protón se transfiere del catalizador ácido al oxígeno carbonílico.

$$\underset{\text{Aldehído o cetona}}{RCH_2\overset{:O:}{\overset{\|}{C}}R'} + \underset{\text{Ion hidronio}}{H{-}\overset{+}{O}H_2} \xrightleftharpoons{\text{rápida}} \underset{\text{Ácido conjugado del compuesto carbonílico}}{RCH_2\overset{:\overset{+}{O}{-}H}{\overset{\|}{C}}R'} + \underset{\text{Agua}}{:\ddot{O}H_2}$$

Paso 2: Una molécula de agua actúa como base de Brønsted y sustrae un protón del átomo de carbono α-, del aldehído o cetona protonados.

$$\underset{\text{Ácido conjugado del compuesto carbonílico}}{R\underset{H}{\underset{|}{C}}H{-}\overset{+\ddot{O}{-}H}{\overset{\|}{C}}R'} + \underset{\text{Agua}}{:\ddot{O}H_2} \xrightleftharpoons{\text{lenta}} \underset{\text{Enol}}{RCH{=}\overset{:\ddot{O}{-}H}{\overset{|}{C}}R'} + \underset{\text{Ion hidronio}}{H{-}\overset{+}{O}H_2}$$

protón al oxígeno. La diferencia entre los dos es que se invierte el orden de los pasos. La sustracción del protón del carbono α es el primer paso en el mecanismo catalizado por bases, y es el segundo en el catalizado por ácidos. En cada mecanismo, la sustracción del protón del carbono α es la que determina la velocidad.

La cantidad de enol presente en el equilibrio, el *contenido enólico*, es bastante pequeña con los aldehídos y las cetonas simples. Las constantes de equilibrio para la enolización son mucho menores que 1, como se ve en los ejemplos siguientes.

$$\underset{\substack{\text{Acetaldehído}\\\text{(forma cetónica)}}}{H_3C{-}CH{=}O} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Alcohol vinílico}\\\text{(forma enólica)}}}{H_2C{=}C(H){-}O{-}H} \qquad K = 3 \times 10^{-7}$$

$$\underset{\substack{\text{Acetona}\\\text{(forma cetónica)}}}{H_3C{-}C(CH_3){=}O} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Propen-2-ol}\\\text{(forma enólica)}}}{H_2C{=}C(CH_3){-}O{-}H} \qquad K = 6 \times 10^{-9}$$

En éstos y en muchos otros casos más simples, la forma cetónica es más estable que la enólica, en unos 45 a 60 kJ/mol (11 a 14 kcal/mol). La razón principal de esta diferencia es que un enlace doble carbono-oxígeno es más fuerte que un enlace doble carbono-carbono.

Con cetonas asimétricas, la enolización puede ir en dos direcciones:

$$H_3C{-}C({=}O){-}CH_2CH_3 \rightleftharpoons H_2C{=}C(OH){-}CH_2CH_3 + H_3C{-}C(OH){=}CHCH_3$$

2-Butanona (forma cetónica) — 1-Buten-2-ol (forma enólica) — 2-Buten-2-ol (forma enólica)

La cetona es, con mucho, la especie más abundante presente en el equilibrio. También están presentes ambos enoles, pero en concentraciones muy pequeñas.

PROBLEMA 18.10

Escriba las fórmulas estructurales de:

a) La forma enólica de la 2,4-dimetil-3-pentanona

b) La forma enólica de la acetofenona

c) Las dos formas enólicas de la 2-metilciclohexanona

SOLUCIÓN MUESTRA: *a*) Recuerde que la enolización implica al átomo de carbono α. La cetona 2,4-dimetil-3-pentanona forma un solo enol, porque los dos carbonos α son equivalentes.

$$(CH_3)_2CHC(=O)CH(CH_3)_2 \rightleftharpoons (CH_3)_2C{=}C(OH)CH(CH_3)_2$$

2,4-Dimetil-3-pentanona (forma cetónica) — 2,4-Dimetil-2-penten-3-ol (forma enólica)

Es importante reconocer que un enol es una sustancia real, capaz de existir en forma independiente. Un enol *no* es una forma de resonancia de un compuesto carbonílico; los dos son isómeros constitucionales entre sí.

18.6 ESTABILIZACIÓN DE ENOLES

Ciertas propiedades estructurales pueden hacer que el equilibrio ceto-enol sea más favorable, si se estabiliza la forma enólica. Un ejemplo de ello es la enolización de la 2,4-ciclohexadienona:

2,4-Ciclohexadienona (forma cetónica; no es aromática) $\rightleftharpoons$ Fenol (forma enólica; es aromática)

K es demasiado grande como para poder medirla

La forma enólica es el *fenol* y la estabilización que se logra al formar un anillo aromático es más que suficiente para superar la preferencia normal hacia la forma cetónica.

El arreglo 1,3 de dos grupos carbonilo en las β-dicetonas hace que las formas cetónica y enólica tengan estabilidad semejante.

2,4-Pentanodiona (forma cetónica) ⇌ 4-Hidroxi-3-penten-2-ona (forma enólica) $K = 0.2$ (en agua)

Las dos características estructurales más importantes, que estabilizan el enol de un compuesto β-dicarbonílico, son:

1. La conjugación de su enlace doble con el grupo carbonilo restante, y
2. El puente de hidrógeno intramolecular, entre el grupo —OH y el oxígeno del carbonilo.

Ambas propiedades se pueden observar en la estructura enólica de la 2,4-pentanodiona, que se muestra en la figura 18.1.

PROBLEMA 18.11

Analice la importancia relativa del puente de hidrógeno intramolecular frente a la conjugación, conocido el hecho de que la 1,3-ciclohexanodiona existe principalmente en su forma enólica.

En las β-dicetonas, el grupo metileno unido a dos carbonilos es el que interviene en la enolización. El enol alternativo

es menos estable que

porque su enlace doble no está conjugado con el grupo carbonilo. Está presente en cantidades despreciables, en el equilibrio.

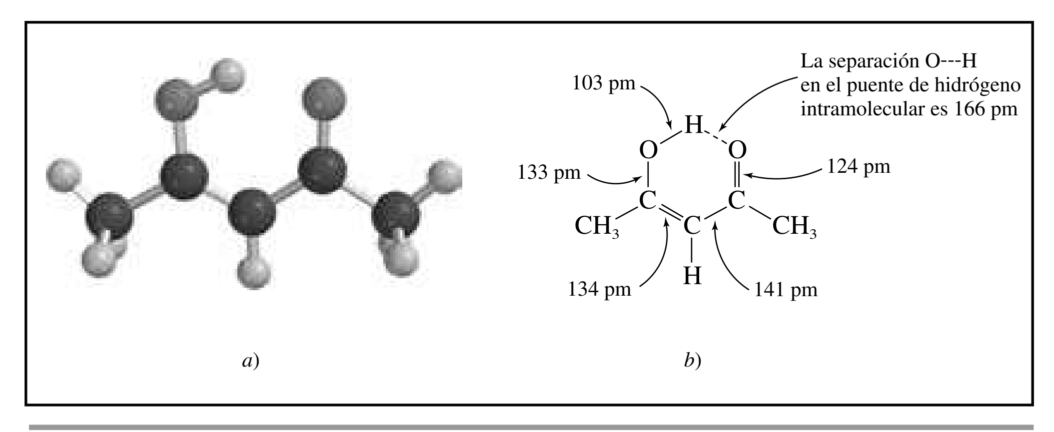


FIGURA 18.1 *a*) Modelo molecular y *b*) distancias de enlace en el enol de la 2,4-pentanodiona.

PROBLEMA 18.12

Escriba las fórmulas estructurales correspondientes a

a) Las dos formas enólicas más estables de $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

b) Las dos formas enólicas más estables de la 1-fenil-1,3-butanodiona.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La enolización de este compuesto 1,3-dicarbonílico puede implicar cualquiera de los dos grupos carbonilo:

$$CH_3\overset{O\cdots H-O}{C=}CH-CH \rightleftharpoons CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \rightleftharpoons CH_3C=CH-\overset{O-H\cdots O}{C}H$$

Ambos enoles tienen sus enlaces dobles carbono-carbono conjugados respecto a un grupo carbonilo, y pueden formar un puente de hidrógeno intramolecular. La estabilidad de ambos es equiparable.

Ya se describió el papel de los iones enolato en las reacciones aldólicas. Las siguientes secciones describen varias otras reacciones de los aldehídos y las cetonas, que se efectúan por medio de enoles o enolatos.

18.7 HALOGENACIÓN α DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

Los aldehídos y las cetonas reaccionan con los halógenos, por sustitución de un hidrógeno α:

$$R_2\underset{H}{\underset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + X_2 \xrightarrow{H^+} R_2\underset{X}{\underset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + HX$$

Aldehído o cetona — Halógeno — α-Halo aldehído o cetona — Halogenuro de hidrógeno

La reacción es *regioespecífica* para la sustitución de un hidrógeno α. No se afecta a ninguno de los hidrógenos más alejados del grupo carbonilo.

$$\text{Ciclohexanona} + Cl_2 \xrightarrow{H_2O} \text{2-Clorociclohexanona} + HCl$$

Ciclohexanona — Cloro — 2-Clorociclohexanona (61 a 66%) — Cloruro de hidrógeno

Tampoco se afecta el hidrógeno —CH═O de un aldehído. Sólo se sustituye el hidrógeno α.

$$\text{Ciclohexanocarbaldehído} + Br_2 \xrightarrow{CHCl_3} \text{1-Bromociclohexanocarbaldehído} + HBr$$

Ciclohexanocarbaldehído — Bromo — 1-Bromociclohexanocarbaldehído (80%) — Bromuro de hidrógeno

PROBLEMA 18.13

En la cloración de la 2-butanona se obtienen dos productos isómeros, y cada uno tiene la fórmula molecular C_4H_7ClO. Identifique estos dos compuestos.

Se puede hacer la halogenación α de aldehídos y cetonas en una diversidad de disolventes (en los ejemplos se indican agua y cloroformo, pero también se usan con frecuencia ácido acético y éter dietílico). La reacción se cataliza con ácidos. Como uno de los productos de la reacción es un ácido, el halogenuro de hidrógeno, y en consecuencia catalizador de la reacción, se dice que el proceso es **autocatalítico**. *No* intervienen radicales libres y las reacciones se efectúan a la temperatura ambiente, sin iniciadores. Desde el punto de vista del mecanismo, la halogenación de los aldehídos y las cetonas catalizada por ácidos es muy distinta de la halogenación de los alcanos por radicales libres. Aunque ambos procesos causan el reemplazo de un hidrógeno por un halógeno, lo hacen siguiendo rutas totalmente distintas.

18.8 MECANISMO DE HALOGENACIÓN α DE ALDEHÍDOS Y CETONAS

En una de las primeras investigaciones de mecanismos en química orgánica, Arthur Lapworth descubrió, en 1904, que las velocidades de cloración y bromación de la acetona eran iguales. Después encontró que la yodación de la acetona tenía la misma velocidad que la cloración y la bromación. Además, las velocidades de las tres reacciones de halogenación, aunque son de primer orden con respecto a la acetona, son independientes de la concentración de halógeno. *Por consiguiente*, *el halógeno no participa en la reacción*, *sino después del paso determinante de la velocidad*. Estas observaciones de cinética, aunadas al hecho de que la sustitución sólo ocurre en el átomo de carbono α, condujeron a Lapworth a proponer el mecanismo 18.5, de la bromación de la acetona.

Lapworth estaba muy adelantado a su tiempo con respecto a la comprensión de cómo se llevan a cabo las reacciones orgánicas. Para ver una reseña de las contribuciones de Lapworth a los mecanismos en química orgánica, vea la edición de noviembre de 1972, del *Journal of Chemical Education*, pp. 750-752.

Ya se conocen los dos primeros pasos del mecanismo de Lapworth: en ellos se aplica el mecanismo general de enolización catalizada por ácidos (mecanismo 18.4, p. 778), al caso específico de la acetona. La formación del enol es determinante de la velocidad. Una vez formado, el enol reacciona rápidamente con el bromo, en el paso 3, para formar la α-bromocetona, después de transferir un protón al agua, en el paso 4. Estos dos pasos suceden con rapidez, una vez que se ha formado el enol.

PROBLEMA 18.14

Escriba las fórmulas estructurales para los enoles de la 2-butanona, que reaccionan con el cloro formando 1-cloro-2-butanona y 3-cloro-2-butanona.

Se puede considerar que un enol es una clase de alqueno muy reactivo. Su enlace doble carbono-carbono contiene un grupo hidroxilo, liberador de electrones, que lo hace "rico en electrones", y lo activa respecto al ataque por electrófilos, en forma muy parecida a como un grupo hidroxilo activa al anillo de benceno, en el fenol, respecto al ataque electrofílico.

H O H_3C CH_2 Br—Br

Enol de la acetona + Br_2

H O Br—Br

Fenol + Br_2

PROBLEMA 18.15

Use flechas curvas para indicar el movimiento de los electrones en la reacción del cloro con cada uno de los enoles de la 2-butanona (vea el problema 18.14).

MECANISMO 18.5 Bromación de la acetona catalizada por ácidos

Reacción general:

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 + Br_2 \longrightarrow CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2Br + HBr$$

Acetona, Bromo, Bromoacetona, Bromuro de hidrógeno

Pasos 1 y 2: Los dos primeros pasos establecen el equilibrio entre la acetona y su enol. Corresponden a los dos pasos del mecanismo de la enolización catalizada por ácidos, mecanismo 18.4.

$$CH_3\overset{\overset{\ddot{O}:}{\|}}{C}CH_3 + H-\overset{+}{O}H_2 \xrightleftharpoons{\text{rápida}} CH_3\overset{\overset{+\ddot{O}-H}{\|}}{C}CH_3 + :\ddot{O}H_2$$

Acetona, Ion hidronio, Ácido conjugado de la acetona, Agua

$$CH_3\overset{\overset{+\ddot{O}-H}{\|}}{C}-CH_2-H + :\ddot{O}H_2 \xrightleftharpoons{\text{lenta}} CH_3\overset{\overset{:\ddot{O}-H}{|}}{C}=CH_2 + H-\overset{+}{O}H_2$$

Ácido conjugado de la acetona, Agua, Enol de la acetona, Ion hidronio

Paso 3: Un enlace doble enólico es "rico en electrones", y actúa como nucleófilo respecto al bromo; desplaza un ion bromuro y forma un enlace C—Br.

$$CH_3\overset{\overset{:\ddot{O}-H}{|}}{C}=CH_2 + :\ddot{Br}-\ddot{Br}: \xrightarrow{\text{rápida}} CH_3\overset{\overset{+\ddot{O}-H}{\|}}{C}-CH_2-\ddot{Br}: + :\ddot{Br}:^-$$

Enol de la acetona, Bromo, Ácido conjugado de la bromoacetona, Ion bromuro

Paso 4: El producto del paso 3 se convierte en la α-bromocetona, al transferir un protón al agua (o al ion bromuro).

$$CH_3\overset{\overset{+\ddot{O}-H}{\|}}{C}-CH_2-\ddot{Br}: + :\ddot{O}H_2 \xrightarrow{\text{rápida}} CH_3\overset{\overset{\ddot{O}:}{\|}}{C}-CH_2-\ddot{Br}: + H-\overset{+}{O}H_2$$

Ácido conjugado de la acetona, Agua, Bromoacetona, Ion hidronio

18.9 LA REACCIÓN DEL HALOFORMO

También puede hacerse la halogenación de aldehídos y cetonas en solución básica.

$$R_2CH\overset{\overset{O}{\|}}{C}R' \xrightarrow[HO^-]{X_2} R_2\underset{\underset{X}{|}}{C}\overset{\overset{O}{\|}}{C}R'$$

Aldehído o cetona → α-Halo aldehído o cetona

El producto intermediario clave en la halogenación catalizada por bases es el ion enolato, como se ve en el mecanismo 18.6, de bromación de la acetona.

MECANISMO 18.6 Bromación α de la acetona en solución básica

Reacción general:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + Br_2 + HO^- \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Br + Br^- + H_2O$$

Acetona, Bromo, Ion hidróxido → Bromoacetona, Ion bromuro, Agua

Paso 1: La base (ion hidróxido) sustrae un protón del átomo de carbono α y forma un enolato.

$$CH_3\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}-CH_2-H + {}^-:\ddot{O}-H \underset{}{\overset{\text{lenta}}{\rightleftharpoons}} CH_3\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C}}=CH_2 + H-\ddot{O}-H$$

Acetona, Ion hidróxido ⇌ Enolato de la acetona, Agua

Paso 2: El enolato de acetona reacciona con bromo y forma la α-bromocetona.

$$CH_3\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C}}=CH_2 + :\ddot{Br}-\ddot{Br}: \xrightarrow{\text{rápida}} CH_3\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\ddot{Br}: + :\ddot{Br}:^-$$

Enolato de la acetona, Bromo → Bromoacetona, Ion bromuro

Como en la halogenación catalizada por ácidos, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de halógeno; la cloración, la bromación y la yodación suceden con la misma velocidad. La formación del enolato es la que determina la velocidad, y una vez formado, el ion enolato reacciona rápidamente con el halógeno.

A diferencia de su contraparte catalizada por ácidos, por lo general, la halogenación α en medio básico no se puede limitar a la monohalogenación. Muchas cetonas, por ejemplo, sufren una polihalogenación y una ruptura al tratarlas con un halógeno en base acuosa.

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + 3X_2 + 4HO^- \longrightarrow R\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^- + CHX_3 + 3X^- + 3H_2O$$

Metil cetona, Halógeno, Ion hidróxido → Ion carboxilato, Trihalometano, Ion halogenuro, Agua

A ésta se le llama *reacción del haloformo*, porque el trihalometano formado puede ser cloroformo ($CHCl_3$), bromoformo ($CHBr_3$) o yodoformo (CHI_3), dependiendo del halógeno que se use .

El mecanismo de la reacción del haloformo comienza con la halogenación α por medio del enolato. El efecto de retirar electrones de un halógeno α aumenta la acidez de los protones del carbono al que está unido, haciendo que cada halogenación siguiente *en ese carbono* sea más rápida que la anterior.

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{X_2,\ HO^-} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2X \xrightarrow{X_2,\ HO^-} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CHX_2 \xrightarrow{X_2,\ HO^-} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CX_3$$

Una metil cetona; (paso más lento de la halogenación); (paso más rápido de la halogenación); Una trihalometil cetona

Por ejemplo, en la bromación de la acetona, los valores de pK_a de las especies reactivas en cada paso de halogenación son

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Br \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CHBr_2$$

pK_a: 19.1, 14.3, 11.9

Entonces la trihalometilcetona que resulta se rompe bajo las condiciones de la reacción, produciendo un haloformo y un ion carboxilato.

$$\underset{\text{Una trihalometil cetona}}{\overset{\overset{O}{\|}}{RCCX_3}} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{HO^-} \longrightarrow \underset{\text{Ion carboxilato}}{\overset{\overset{O}{\|}}{RCO^-}} + \underset{\text{Haloformo}}{CHCX_3}$$

En el mecanismo 18.7 se describe el proceso de la ruptura en la reacción del haloformo.

A veces se usa la reacción del haloformo para preparar ácidos carboxílicos a partir de metil cetonas.

MECANISMO 18.7 Reacción del haloformo para la acetona

Ruptura del haloformo:

$$\underset{\text{1,1,1-Tribromoacetona}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CBr_3} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{HO^-} \longrightarrow \underset{\text{Ion acetato}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}—O^-} + \underset{\text{Tribromometano}}{HCBr_3}$$

Paso 1: Se llevan a cabo tres bromaciones α sucesivas, a través del enolato de la acetona, para formar 1,1,1-tribromoacetona, y esa sustancia sufre la ruptura.

$$\underset{\text{Acetona}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3} \xrightarrow[HO^-]{Br_2} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2Br \xrightarrow[HO^-]{Br_2} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CHBr_2 \xrightarrow[HO^-]{Br_2} \underset{\text{1,1,1-Tribromoacetona}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CBr_3}$$

Paso 2: El ion hidróxido actúa como nucleófilo, y se adiciona al grupo carbonilo de la 1,1,1-tibromoacetona.

$$\underset{\text{1,1,1-Tribromoacetona}}{CH_3\overset{\overset{:\ddot{O}:}{\|}}{C}—CBr_3} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{^-:\ddot{O}—H} \xrightarrow{\text{lenta}} \underset{\text{Producto de la adición nucleofílica}}{CH_3\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{\underset{\underset{:\ddot{O}H}{|}}{C}}}—CBr_3}$$

Paso 3: El enlace doble carbono-oxígeno se reconstruye al expulsar el ion tribromometuro.

$$\underset{\text{Producto de la adición nucleofílica}}{CH_3\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{\underset{\underset{:\ddot{O}H}{|}}{C}}}—CBr_3} \xrightarrow{\text{rápida}} \underset{\text{Ácido acético}}{CH_3\overset{\overset{:\ddot{O}:}{\|}}{C}—\ddot{O}H} + \underset{\text{Ion tribromometuro}}{:\bar{C}Br_3}$$

Paso 4: Las reacciones de transferencia de protones convierten al ácido acético en acetato, y al ion tribromometuro en tribromometano (bromoformo).

$$\underset{\text{Ácido acético}}{CH_3\overset{\overset{:\ddot{O}:}{\|}}{C}—\ddot{O}—H} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{^-:\ddot{O}—H} \xrightarrow{\text{rápida}} \underset{\text{Ion acetato}}{CH_3\overset{\overset{:\ddot{O}:}{\|}}{C}—\ddot{O}:^-} + \underset{\text{Agua}}{H—\ddot{O}—H}$$

$$\underset{\text{Agua}}{H—\ddot{O}—H} + \underset{\text{Ion tribromometuro}}{:\bar{C}Br_3} \xrightarrow{\text{rápida}} \underset{\text{Ion hidróxido}}{H—\ddot{O}:^-} + \underset{\text{Tribromometano}}{H—CBr_3}$$

$$(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ Br_2,\ NaOH,\ H_2O} (CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CHBr_3$$

3,3-Dimetil-2-butanona — Ácido 2,2-dimetilpropanoico (71 a 74%) — Tribromometano (bromoformo)

La metil cetona del ejemplo sólo se puede enolizar en una dirección, y tipifica la clase de reactivo que se puede convertir en un ácido carboxílico con rendimientos aceptables, con la reacción del haloformo. Cuando el C-3 de una metil cetona tiene hidrógenos enolizables, como en $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, el primer paso de halogenación no es muy regioselectivo, y el rendimiento del producto aislado, $CH_3CH_2CO_2H$, sólo es de 50%.

La reacción del haloformo utilizando yodo se usó alguna vez como prueba analítica, en la que la formación de un precipitado amarillo de yodoformo (CHI_3) se tomaba como prueba de que una sustancia era una metil cetona. Esta aplicación se ha sustituido por métodos espectroscópicos de determinación de estructuras. El interés en la reacción del haloformo ha renacido al saber que el cloroformo y el bromoformo se presentan en la naturaleza, y son biosintetizados por un proceso análogo. (Vea el ensayo *La reacción del haloformo y la biosíntesis de trihalometanos* en la página siguiente.)

18.10 ALGUNAS CONSECUENCIAS QUÍMICAS Y ESTEREOQUÍMICAS DE LA ENOLIZACIÓN

En varias reacciones novedosas en las que interviene el átomo de carbono α de aldehídos y cetonas participan como intermediarios el enol y el anión enolato.

La sustitución del hidrógeno por deuterio en el átomo de carbono α de un aldehído o de una cetona es una forma sencilla de introducir una marca isotópica en una molécula, y se hace con facilidad tratando el compuesto carbonílico con óxido de deuterio (D_2O) y una base.

$$\text{Ciclopentanona} + 4D_2O \xrightarrow[\text{reflujo}]{\text{KOD}} \text{2,2,5,5-}d_4\text{ Ciclopentanona} + 4DOH$$

Ciclopentanona — 2,2,5,5-d_4 Ciclopentanona

Sólo los hidrógenos α se sustituyen por deuterio, en esta reacción. El intermediario clave es el ion enolato formado por la sustracción de un protón del átomo de carbono α en la ciclopentanona. La transferencia del deuterio del disolvente D_2O al enolato forma ciclopentanona que contiene un átomo de deuterio, en lugar de uno de los hidrógenos en el carbono α.

Formación del enolato

$$\text{Ciclopentanona} + {}^-:\ddot{O}D \rightleftharpoons \text{Enolato de la ciclopentanona} + H\ddot{O}D$$

Ciclopentanona — Enolato de la ciclopentanona

Transferencia de deuterio al enolato

$$\text{Enolato de la ciclopentanona} + D{-}\ddot{O}{-}D \rightleftharpoons \text{2-}d_1\text{ Ciclopentanona} + {}^-:\ddot{O}D$$

Enolato de la ciclopentanona — 2-d_1 Ciclopentanona

La reacción del haloformo y la biosíntesis de trihalometanos

Que los compuestos organohalogenados eran raros, era una creencia muy difundida; hasta que los investigadores comenzaron a buscarlos en forma específica. Ahora se sabe que hay más de 2 000 de ellos en la naturaleza, y que los océanos son una fuente especialmente rica de ellos.* Por ejemplo, se han encontrado más de 50 compuestos organohalogenados, inclusive $CHBr_3$, $CHBrClI$, $BrCH_2CH_2I$, CH_2I_2, $Br_2CHCH{=}O$, I_2CHCO_2H y $(Cl_3C)_2C{=}O$ en una sola especie de alga roja hawaiana. No es de sorprender que los organismos que viven en los océanos se hayan adaptado a su ambiente rico en halogenuros al incorporar cloro, bromo y yodo, en sus procesos metabólicos. Las algas marinas y el kelp producen clorometano (CH_3Cl), bromometano (CH_3Br) y yodometano (CH_3I), pero las plantas y los hongos terrestres también aportan su parte a los más de cinco millones de toneladas de halogenuros de metilo que cada año forman los sistemas vivientes. La planta de hielo, que crece en regiones áridas de todo el mundo y se cultiva como cubierta de terreno a lo largo de carreteras costeras en California, biosintetiza CH_3Cl mediante un proceso en el cual el paso clave es el ataque nucleofílico del ion cloruro (Cl^-) sobre el grupo metilo de la *S*-adenosilmetionina (sección 16.17).

Es interesante que los trihalometanos cloroformo ($CHCl_3$), bromoformo ($CHBr_3$) y yodoformo (CHI_3) sean biosintetizados mediante un proceso totalmente diferente, que equivale a la reacción del haloformo y comienza con la formación de una α-halocetona. A diferencia de la biosíntesis de los halogenuros de metilo, que requiere el ataque de un halogenuro nucleofílico (X^-), la halogenación α de una cetona requiere el ataque de una forma electrofílica del halógeno. Para la cloración, la forma electrofílica del halógeno se genera por la oxidación del Cl^- en presencia de la enzima *cloroperoxidasa*. Así, la ecuación general de la cloración de una metil cetona, catalizada por una enzima, se puede escribir como sigue:

$$\underset{\text{Metil cetona}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}R} + \underset{\text{Cloruro}}{Cl^-} + \underset{\text{Oxígeno}}{\tfrac{1}{2}O_2} \xrightarrow{\text{cloroperoxidasa}} \underset{\text{Clorometil cetona}}{ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R} + \underset{\text{Hidróxido}}{HO^-}$$

La cloración posterior de la clorometil cetona forma la triclorometil cetona correspondiente, que entonces se hidroliza y forma el cloroformo.

$$\underset{\text{Clorometil cetona}}{ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R} \xrightarrow[Cl^-,\ O_2]{\text{cloroperoxidasa}} \underset{\text{Diclorometil cetona}}{Cl_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R} \xrightarrow[Cl^-,\ O_2]{\text{cloroperoxidasa}}$$

$$\underset{\text{Triclorometil cetona}}{Cl_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}R} \xrightarrow[HO^-]{H_2O} \underset{\text{Cloroformo}}{Cl_3CH} + \underset{\text{Carboxilato}}{RCO_2^-}$$

La purificación del agua potable con Cl_2 para eliminar las bacterias es una fuente de cloro electrofílico, y contribuye con una ruta no enzimática de cloración α y formación posterior de cloroformo. Aunque algo del olor relacionado con el agua de la llave se puede deber al cloroformo, la mayor parte se debe a la cloración de compuestos orgánicos producidos por algas.

*La edición de noviembre de 1994 del *Journal of Chemical Education* contiene "Natural Organohalogens. Many More Than You Think!" como artículo principal.

En exceso de D_2O, el proceso continúa hasta que los cuatro protones α terminan siendo sustituidos por deuterio.

PROBLEMA 18.16

Después de que se calentó el compuesto que se muestra abajo en D_2O conteniendo K_2CO_3 a 70°C, las únicas señales que se pudieron encontrar en su espectro de RMN de ^1H estuvieron en δ 3.9 (6H) y δ 6.7 a 6.9 (3H). ¿Qué ocurrió?

$$\text{3,4-}(CH_3O)_2C_6H_3{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Si el átomo de carbono α de un aldehído o una cetona es un centro de quiralidad, se pierde su integridad estereoquímica en la enolización. La enolización de la *sec*-butil fenil cetona ópticamente activa causa su racemización, a través de la forma enólica aquiral.

$$C_6H_5C(=O)-C(H)(CH_2CH_3)(CH_3) \underset{\text{o } H_3O^+}{\overset{HO^-,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} (HO)(C_6H_5)C{=}C(CH_2CH_3)(CH_3) \underset{\text{o } H_3O^+}{\overset{HO^-,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} C_6H_5C(=O)-C(CH_2CH_3)(H)(CH_3)$$

(*R*)-*sec*-Butil fenil cetona — Enol aquiral — (*S*)-*sec*-Butil fenil cetona

Cada sustracción de un protón del átomo de carbono α convierte una molécula quiral en un enol o ion enolato aquirales. El carbono con hibridación sp^3, que es el centro de quiralidad en la cetona inicial, tiene hibridación sp^2 en el enol o el enolato. Con cuidadosos estudios cinéticos se ha establecido que la rapidez de la pérdida de actividad óptica de la *sec*-butil fenil cetona es igual a su rapidez de intercambio hidrógeno-deuterio, su rapidez de bromación y su rapidez de yodación. En cada caso, el paso determinante de la velocidad es la conversión de la cetona inicial en el enol o el anión enolato.

PROBLEMA 18.17

El producto de cloración α de la (*R*)-*sec*-butil fenil cetona con Cl_2 en ácido acético ¿es quiral? ¿Es ópticamente activo?

18.11 EFECTOS DE LA CONJUGACIÓN EN ALDEHÍDOS Y CETONAS α,β-INSATURADOS

La condensación aldólica es una ruta eficiente para la obtención de aldehídos y cetonas α,β-insaturados. Esos compuestos tienen algunas propiedades interesantes causadas por la conjugación del enlace doble carbono-carbono y el grupo carbonilo. Como se ve en la figura 18.2, los sistemas π de los enlaces dobles carbono-carbono y carbono-oxígeno se traslapan para formar un sistema π extendido que permite una mayor deslocalización electrónica.

Esta deslocalización electrónica estabiliza un sistema conjugado. Bajo condiciones elegidas para obtener su interconversión, el equilibrio entre la cetona β,γ-insaturada y su análoga α,β-insaturada, favorece al isómero conjugado.

La figura 3.19 (en la página 125) muestra cómo varía la composición de una mezcla de dos componentes en equilibrio, en función de la diferencia de energía libre entre ellos. Para el equilibrio representado por la ecuación adjunta, $\Delta G° = -4$ kJ/mol (-1 kcal/mol).

$$CH_3CH{=}CHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \underset{25°C}{\overset{K = 4.8}{\rightleftharpoons}} CH_3CH_2CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

4-Hexen-2-ona (17%) (cetona β,γ-insaturada) — 3-Hexen-2-ona (83%) (cetona α,β-insaturada)

PROBLEMA 18.18

El óxido de mesitilo comercial, $(CH_3)_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, con frecuencia está contaminado con 10% de un isómero que tiene el mismo esqueleto de carbonos. ¿Cuál es una estructura probable de este compuesto?

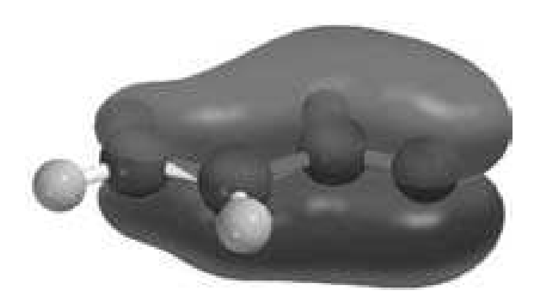


FIGURA 18.2 La acroleína ($H_2C{=}CHCH{=}O$) es una molécula plana. El oxígeno y los tres carbonos tienen hibridación sp^2, y cada uno aporta un electrón a un sistema electrónico conjugado π, análogo al del 1,3-butadieno.

En términos de resonancia, la deslocalización electrónica en los compuestos carbonílicos α,β-insaturados se representa con la contribución de tres estructuras principales de resonancia:

Estructura más estable

El grupo carbonilo retira densidad electrónica π del enlace doble, y tanto el carbono carbonílico como el carbono β quedan polarizados positivamente. Su mayor grado de separación de carga hace que los momentos dipolares de los compuestos carbonílicos α,β-insaturados sean mayores que los de los aldehídos y las cetonas equivalentes.

Butanal
$\mu = 2.7$ D

trans-2-Butenal
$\mu = 3.7$ D

La menor densidad electrónica π, en el enlace doble, hace que los aldehídos y las cetonas α,β-insaturados sean menos reactivos que los alquenos, respecto a la adición electrofílica. Los reactivos electrofílicos, bromo y peroxiácidos, por ejemplo, reaccionan con más lentitud con el enlace doble carbono-carbono de los compuestos carbonílicos α,β-insaturados que con el de los alquenos simples.

Por otra parte, la polarización de la densidad electrónica en los compuestos carbonílicos α,β-insaturados, hace que sus carbonos β sean bastante electrofílicos. En la siguiente sección se describirán algunas consecuencias químicas de este mayor carácter electrofílico.

18.12 ADICIÓN CONJUGADA A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β-INSATURADOS

Los compuestos carbonílicos α,β-insaturados contienen dos sitios electrofílicos: el carbono carbonílico y el átomo de carbono β respecto a él. Los nucleófilos, como los reactivos organolitio y los reactivos de Grignard, así como el hidruro de litio y aluminio, tienden a reaccionar por adición nucleofílica al grupo carbonilo, como se ve en el ejemplo siguiente:

$$CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + HC{\equiv}CMgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ THF} CH_3CH{=}CH\overset{OH}{\overset{|}{C}}HC{\equiv}CH$$

2-Butenal — Bromuro de etinilmagnesio — 4-Hexen-1-in-3-ol (84%)

A esto se le llama *adición 1,2*. (Los números “1” y “2” no se refieren a los localizadores de la IUPAC, sino que se usan en forma análoga a la empleada en la sección 10.11, para diferenciar entre los dos modos de adición a dienos conjugados.)

Con algunos otros nucleófilos, la adición ocurre en el enlace doble carbono-carbono, más que en el grupo carbonilo. Esas reacciones proceden a través de intermediarios de enol, y se describen como reacciones de *adición conjugada*, o de *adición 1,4*.

Aldehído o cetona α,β-insaturado $\xrightarrow{HY}$ Enol formado por la adición 1,4 $\xrightarrow{rápida}$ Producto aislado por la adición 1,4

La parte nucleofílica del reactivo (Y en HY) se une con el carbono β. Para las reacciones que se hacen bajo condiciones en las que la especie atacante es el anión $:Y^-$, un ion enolato precede al enol.

Ion enolato formado por la adición nucleofílica de $:Y^-$ al carbono β.

De ordinario, la adición nucleofílica al enlace doble carbono-carbono de un alqueno es muy rara. Sí sucede en compuestos carbonílicos α,β-insaturados porque el carbanión que resulta es un enolato, que es más estable que un simple anión alquilo.

El cianuro de hidrógeno y los alcanotioles tienen valores pK_a en el intervalo de 9 a 10, pero para el acetileno, el valor de pK_a es 26.

La adición conjugada se observa con más frecuencia cuando el nucleófilo ($Y:^-$) es débilmente básico. Los nucleófilos de los dos ejemplos siguientes son $^-:C{\equiv}N:$ y $C_6H_5CH_2\ddot{S}:^-$, respectivamente. Ambos son bases mucho más débiles que el ion acetiluro, que fue el nucleófilo usado en el ejemplo para ilustrar la adición 1,2.

$$C_6H_5CH{=}CHCC_6H_5 \xrightarrow[\text{etanol-ácido acético}]{KCN} C_6H_5CHCH_2CC_6H_5$$

1,3-Difenil-2-propen-1-ona → 2,4-Difenil-4-oxobutanonitrilo (93 a 96%)

$$\xrightarrow[HO^-,\ H_2O]{C_6H_5CH_2SH}$$

3-Metil-2-ciclohexenona → 3-Benciltio-3-metilciclohexanona (58%)

Una explicación de estas observaciones se presenta en el mecanismo 18.8. La adición nucleofílica a aldehídos y cetonas α,β-insaturados puede estar gobernada por *control cinético*, o por *control termodinámico* (sección 10.11). Bajo condiciones en las que los productos de adición 1,2 y 1,4 no se equilibran, predomina la adición 1,2, porque es más rápida que la 1,4. El control cinético funciona con nucleófilos fuertemente básicos, para formar el producto de adición 1,2. Sin embargo, un nucleófilo débilmente básico entra y sale del carbono carbonílico con facilidad, y permite que el producto de adición 1,2 se equilibre con el producto de adición 1,4, que se forma con más lentitud, pero que es más estable. El control termodinámico se observa con nucleófilos débilmente básicos. El producto de la adición 1,4, que retiene el enlace doble oxígeno-carbono, es más estable que el producto de adición 1,2 que retiene el enlace doble carbono-carbono. En general, los enlaces dobles carbono-oxígeno son más fuertes que los enlaces dobles carbono-carbono, por la mayor electronegatividad del oxígeno, que permite que los electrones π se unan más fuertemente.

PROBLEMA 18.19

La *acroleína* ($H_2C{=}CHCH{=}O$) reacciona con la azida de sodio (NaN_3) en ácido acético acuoso, formando el compuesto $C_3H_5N_3O$, con 71% de rendimiento. Sin embargo, el propanal ($CH_3CH_2CH_2{=}O$), cuando se somete a las mismas condiciones de reacción, se recupera intacto. Sugiera una estructura del producto formado a partir de la acroleína y proponga una explicación de la diferencia en reactividades de la acroleína y el propanal.

- La adición nucleofílica de N_3^- al $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ en H_2O/ácido acético debe formar $CH_3CH_2\underset{N_3}{\overset{OH}{C}}-H$ pero no se observa reacción
- por consiguiente, el equilibrio se desplaza hacia la izquierda para la adición de N_3^- al C=O.
- pero el N_3^- no reacciona con $H_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$
- por consiguiente, es probable que sea una adición 1,4

$$N_3^- + H_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[\text{ácido acético}]{H_2O} N_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$$

$$C_3H_5N_3O$$

MECANISMO 18.8 Comparación de adiciones 1,2 y 1,4 a aldehídos y cetonas α,β-insaturados

O=C(—)–C=C + H—Y ⇌ (adición 1,2 rápida) HO(Y)C(—)–C=C

Producto menos estable

adición 1,4 lenta ⇅

HO–C(—)=C–C(Y) ⇌ (rápida; Isomería ceto-enol) O=C(—)–C(H)–C–Y

Producto más estable

La adición nucleofílica a aldehídos y cetonas α,β-insaturados puede suceder ya sea en una manera 1,2 o 1,4. La adición 1,2 sucede con más rapidez que la adición 1,4, pero forma un producto menos estable. El producto de la adición 1,4 conserva el enlace doble carbono-oxígeno que, en general, es más fuerte que un enlace doble carbono-carbono.

18.13 ADICIÓN DE CARBANIONES A CETONAS α,β-INSATURADAS: LA REACCIÓN DE MICHAEL

Arthur Michael, cuya reacción lleva su nombre, fue un químico estadounidense; su carrera se desarrolló en el periodo de la década de 1870 y 1930. Fue un científico acaudalado y muchas de sus aportaciones las desarrolló en su laboratorio privado.

Una reacción útil en síntesis, llamada **reacción de Michael** o **adición de Michael**, implica la adición nucleofílica de carbaniones a cetonas α,β-insaturadas. Las clases más comunes de carbaniones que se usan son los iones enolato, derivados de β-dicetonas. Esos enolatos son bases débiles (sección 18.1) y reaccionan con las cetonas α,β-insaturadas por *adición conjugada*.

2-Metil-1,3-ciclohexanodiona + $H_2C{=}CHCCH_3$ (Metil vinil cetona) $\xrightarrow[\text{metanol}]{\text{KOH}}$ 2-Metil-2-(3′-oxobutil)-1,3-ciclohexanodiona (85%)

El producto de esta adición de Michael tiene la funcionalidad necesaria para sufrir una condensación aldólica intramolecular:

2-Metil-2-(3′-oxobutil)-1,3-ciclohexanodiona $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{NaOH}}$ Producto de la adición aldólica intramolecular; no se aísla $\xrightarrow{-H_2O}$ Δ^4-9-Metildecalina-3,8-diona

La síntesis de los derivados de la ciclohexenona, mediante la adición de Michael seguida por una condensación aldólica intramolecular, se llama **anillación de Robinson**, por sir Robert Robinson, quien popularizó su empleo. Por *anillación* se entiende la formación de un anillo en alguna molécula inicial.

PROBLEMA 18.20

Los pasos de adición conjugada y de la condensación aldólica intramolecular se pueden hacer en una operación de síntesis, sin aislar alguno de los intermediarios durante la preparación. Por ejemplo, observe la reacción

$C_6H_5CH_2CCH_2C_6H_5$ (Dibencil cetona) + $H_2C{=}CHCCH_3$ (Metil vinil cetona) $\xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ 2,6-Difenil-3-metil-2-ciclohexenona (55%)

Escriba las fórmulas estructurales correspondientes a los intermediarios que se forman en el paso de la adición conjugada y en el de la adición aldólica.

18.14 ADICIÓN CONJUGADA DE REACTIVOS DE ORGANOCOBRE A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β-INSATURADOS

Ya se describió en la sección 14.11 la preparación de los dialquilcupratos de litio, y algunas de sus aplicaciones en síntesis. La propiedad más notable de estos reactivos es su adición conjugada a aldehídos y cetonas α,β-insaturados.

$$R_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' + LiCuR''_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ \text{éter dietílico}} R_2\underset{R''}{\underset{|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

Aldehído o cetona α,β-insaturado — Dialquilcuprato de litio — Aldehído o cetona alquilados en la posición β

$$\text{3-Metil-2-ciclohexenona} + LiCu(CH_3)_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ \text{éter dietílico}} \text{3,3-Dimetilciclohexanona}$$

3-Metil-2-ciclohexenona — Dimetilcuprato de litio — 3,3-Dimetilciclohexanona (98%)

PROBLEMA 18.21

Proponga dos formas para preparar 4-metil-2-octanona mediante la adición conjugada de un organocuprato a una cetona α,β-insaturada.

SOLUCIÓN MUESTRA Mentalmente, desconecte uno de los enlaces al carbono β, para poder identificar el grupo que proviene del dialquilcuprato de litio.

Desconecte este enlace

$$CH_3CH_2CH_2CH_2 \wr \underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \Rightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{-}{\underset{..}{C}}H_2 + CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

4-Metil-2-octanona

Según esta desconexión, el grupo butilo se deriva del dibutilcuprato de litio. Una preparación adecuada es

$$CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + LiCu(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ \text{éter dietílico}} CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

3-Penten-2-ona — Dibutilcuprato de litio — 4-Metil-2-octanona

Vea ahora si puede identificar la segunda posibilidad.

Como otras reacciones en que se forman enlaces carbono-carbono, la adición de organocupratos a enonas es una herramienta poderosa de la síntesis orgánica.

18.15 RESUMEN

Secciones 18.1 a 18.4 Como los aldehídos y las cetonas existen en equilibrio con sus respectivos isómeros enólicos, pueden presentar diversas clases de reactividad química.

$$R_2\underset{H}{\underset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' \rightleftharpoons R_2C{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}R'$$

El protón α es relativamente ácido; se puede sustraer con bases fuertes.

El grupo carbonilo es electrofílico; los reactivos nucleofílicos se adicionan al carbono carbonílico.

El átomo de carbono α del enol es nucleofílico; ataca a los reactivos electrofílicos.

En la tabla 18.2 se resumen las reacciones que proceden por medio de enoles o enolatos como intermediarios.

TABLA 18.2 Reacciones de aldehídos y cetonas donde se forman enoles o enolatos intermediarios

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo típico
Formación del ion enolato (sección 18.1) Un hidrógeno α de un aldehído o una cetona es más ácido que la mayor parte de los demás protones unidos al carbono. Los aldehídos y las cetonas son ácidos débiles, y sus pK_a son del orden de 16 a 20. Su mayor acidez se debe al efecto del grupo carbonilo, que retira los electrones, y a la estabilización del anión enolato por resonancia.	R_2CHCR' (C=O) + HO^- ⇌ $R_2C{=}CR'$ ($:\ddot{O}:^-$) + H_2O Aldehído o cetona; Ion hidróxido; Anión enolato; Agua $CH_3CH_2CCH_2CH_3$ (C=O) + HO^- ⇌ $CH_3CH{=}CCH_2CH_3$ ($:\ddot{O}:^-$) + H_2O 3-Pentanona; Ion hidróxido; Anión enolato de la 3-pentanona; Agua
Condensación aldólica (sección18.2) Es una reacción de gran valor en síntesis, para formación de enlaces carbono-carbono. La adición nucleofílica de un ion enolato a un grupo carbonilo, seguida por deshidratación del β-hidroxialdehído, forma un aldehído α,β-insaturado.	$2RCH_2CH$ (C=O) $\xrightarrow{HO^-}$ $RCH_2CH{=}C(R)CH$ (C=O) + H_2O Aldehído; Aldehído α,β-insaturado; Agua $CH_3(CH_2)_6CH$ (C=O) $\xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaOCH_2CH_3}$ $CH_3(CH_2)_6CH{=}C(CH_2)_5CH_3$ (con $HC{=}O$ en C-2) Octanal; 2-Hexil-2-decenal (79%)
Reacción de Claisen-Schmidt (sección 18.3) Es una condensación aldólica mixta en la que reacciona un aldehído aromático con un aldehído o una cetona enolizables.	$ArCH$ (C=O) + RCH_2CR' (C=O) $\xrightarrow{HO^-}$ $ArCH{=}C(R)CR'$ (C=O) + H_2O Aldehído aromático; Aldehído o cetona; Compuesto carbonílico α,β-insaturado; Agua C_6H_5CH (C=O) + $(CH_3)_3CCCH_3$ (C=O) $\xrightarrow[\text{etanol-agua}]{NaOH}$ $C_6H_5CH{=}CHCC(CH_3)_3$ (C=O) Benzaldehído; 3,3-Dimetil-2-butanona; 1-Fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona
α alquilación de aldehídos y cetonas (sección 18.4) Es difícil la alquilación de aldehídos y cetonas simples, a través de sus enolatos. Las β-dicetonas se pueden convertir cuantitativamente en sus aniones enolato, que reaccionan eficientemente con los halogenuros de alquilo primarios.	$RCCH_2CR$ (C=O, C=O) $\xrightarrow{R'CH_2X,\ HO^-}$ $RCCHCR$ (C=O, C=O; CH_2R' en C central) β-Dicetona; α-Alquil-β-dicetona 2-Bencil-1,3-ciclohexanodiona (con $CH_2C_6H_5$ y H en C-2) + $C_6H_5CH_2Cl$ $\xrightarrow[\text{etanol}]{KOCH_2CH_3}$ 2,2-Dibencil-1,3-ciclohexanodiona (69%) (con dos $CH_2C_6H_5$ en C-2) 2-Bencil-1,3-ciclohexanodiona; Cloruro de bencilo; 2,2-Dibencil-1,3-ciclohexanodiona (69%)

(*continúa*)

TABLA 18.2 Reacciones de aldehídos y cetonas donde se forman enoles o enolatos intermediarios (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo típico
Enolización (secciones 18.5 y 18.6) Los aldehídos y las cetonas con al menos un hidrógeno α existen en equilibrio con sus formas enólicas. La velocidad con la que se alcanza el equilibrio aumenta con catalizadores ácidos o básicos. El contenido enólico de los aldehídos y las cetonas simples es bastante pequeño. Sin embargo, las β-dicetonas se enolizan en forma extensa.	$R_2CH{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}R' \rightleftharpoons R_2C{=}\overset{OH}{\overset{\vert}{C}}R'$ Aldehído o cetona; Enol Ciclopentanona $\rightleftharpoons$ Ciclopenten-1-ol $\quad K = 1 \times 10^{-8}$
α halogenación (secciones 18.7 y 18.8) Los halógenos reaccionan con aldehídos y cetonas por sustitución; un hidrógeno α se sustituye con un halógeno. La reacción se efectúa por ataque electrofílico del halógeno, en el enlace doble carbono-carbono de la forma enólica, del aldehído o la cetona. Un catalizador ácido aumenta la rapidez de enolización, la cual es el paso determinante de la velocidad.	$R_2CH\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}R' + X_2 \longrightarrow R_2\underset{X}{\underset{\vert}{C}}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}R' + HX$ Aldehído o cetona; Halógeno; α-Halo aldehído o cetona; Halogenuro de hidrógeno $Br{-}C_6H_4{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3 + Br_2 \xrightarrow{\text{ácido acético}} Br{-}C_6H_4{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_2Br + HBr$ *p*-Bromoacetofenona; Bromo; Bromuro de *p*-bromofenacilo (69 a 72%); Bromuro de hidrógeno
Reacción del haloformo (sección 18.9) Las metil cetonas se rompen al reaccionar con halógeno en exceso, en presencia de una base. Los productos son un trihalometano (haloformo) y un carboxilato.	$R\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3 + 3X_2 \xrightarrow{HO^-} R\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}O^- + HCX_3$ Metil cetona; Halógeno; Ion carboxilato; Trihalometano (haloformo) $(CH_3)_3CCH_2\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ Br_2,\ NaOH} (CH_3)_3CCH_2CO_2H + CHBr_3$ 4,4-Dimetil-2-pentanona; Ácido 3,3-dimetilbutanoico (89%); Bromoformo
Adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β-insaturados (secciones 18.11 a 18.14) El átomo de carbono β de un compuesto carbonílico α,β-insaturado es electrofílico; los nucleófilos, en especial los débilmente básicos, forman los productos de adición conjugada a aldehídos y cetonas α,β-insaturados.	$R_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}R' + HY{:} \longrightarrow R_2\underset{Y}{\underset{\vert}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}R'$ Aldehído o cetona α,β-insaturado; Nucleófilo; Producto de la adición conjugada $(CH_3)_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3 \xrightarrow[H_2O]{NH_3} (CH_3)_2\underset{NH_2}{\underset{\vert}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}CH_3$ 4-Metil-3-penten-2-ona (óxido de mesitilo); 4-Amino-4-metil-2-pentanona (63 a 70%)

(*continúa*)

TABLA 18.2 Reacciones de aldehídos y cetonas donde se forman enoles o enolatos intermediarios (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo típico
Anillación de Robinson (sección 18.13) Es una combinación de la adición conjugada de un anión enolato a una cetona α,β-insaturada, con una condensación aldólica intramolecular subsiguiente.	2-Metilciclohexanona + $H_2C{=}CHCCH_3$ (C=O) $\xrightarrow[\text{2. KOH, calor}]{\text{1. } NaOCH_2CH_3,\ CH_3CH_2OH}$ 6-Metilbiciclo[4.4.0]-1-decen-3-ona (46%); Metil vinil cetona
Adición conjugada de compuestos de organocobre (sección 18.14) La aplicación principal de los reactivos de dialquilcuprato de litio es su reacción con compuestos carbonílicos α,β-insaturados. Se efectúa la alquilación del carbono β.	$R_2C{=}CHCR'$ (C=O) + R''_2CuLi $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. éter dietílico}}$ $R_2C(R'')-CH_2CR'$ (C=O); Aldehído o cetona α,β-insaturado; Dialquilcuprato de litio; β-Alquil aldehído o cetona. 6-Metil-2-cicloheptenona $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiCu(CH_3)_2}$ 3,6-Dimetilcicloheptanona (85%)

PROBLEMAS

18.22 *a*) Escriba las fórmulas estructurales, o construya modelos moleculares, de todos los aldehídos y cetonas monocíclicos de fórmula molecular C_4H_6O.

b) ¿Algunos de esos compuestos son estereoisómeros?

c) ¿Algunos de esos compuestos son quirales?

d) ¿Cuáles de ellos son aldehídos o cetonas α,β-insaturados?

e) ¿Cuáles de ellos se pueden preparar por una condensación aldólica simple (es decir, no mixta)?

18.23 El componente saborizante principal de la avellana es (2*E*,5*S*)-5-metil-2-hepten-4-ona. Escriba su fórmula estructural o construya un modelo molecular que muestre su estereoquímica.

18.24 El aldehído α,β-insaturado más simple es la *acroleína*; se prepara calentando glicerol en presencia de un catalizador ácido. Sugiera un mecanismo para esta reacción.

$$HOCH_2CH(OH)CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{KHSO_4} H_2C{=}CHCH(=O) + H_2O$$

18.25 En cada uno de los siguientes pares de compuestos, seleccione el que tenga mayor contenido enólico y escriba la estructura de su forma enólica:

a) $(CH_3)_3CCH$ (C=O) o $(CH_3)_2CHCH$ (C=O)

b) $C_6H_5CC_6H_5$ (C=O) o $C_6H_5CH_2CCH_2C_6H_5$ (C=O)

c) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ o $C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2C_6H_5$

d) Ciclohexanona o ciclohexa-2,4-dienona (estructuras)

e) Ciclopentanona o ciclopentadienona (estructuras)

f) 1,3-ciclohexanodiona o 1,4-ciclohexanodiona (estructuras)

18.26 Escriba la estructura del producto orgánico que se espera obtener por la reacción de 3-fenilpropanal con cada una de las sustancias siguientes:

a) Cloro en ácido acético

b) Hidróxido de sodio en etanol, 10°C

c) Hidróxido de sodio en etanol, 70°C

d) Producto de la parte *c*) con hidruro de litio y aluminio; después H_2O

e) Producto de la parte *c*) con cianuro de sodio en etanol ácido

18.27 Cada una de las reacciones siguientes ha sido mencionada en publicaciones químicas. Escriba la estructura del o los productos que se forman en cada caso.

a) (2-clorofenil)–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{Cl_2}$

b) H_3C–(ciclohexanona)$=C(CH_3)_2$ $\xrightarrow[NaOH,\ H_2O]{C_6H_5CH_2SH}$

c) 2,2-difenilciclopentanona (C_6H_5, C_6H_5) $\xrightarrow[\text{éter dietílico}]{Br_2}$

d) Cl–(p-fenileno)–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ + 2,2-difenilciclohexanona (C_6H_5, C_6H_5) $\xrightarrow[\text{etanol}]{KOH}$

e) (2-furil)–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ $\xrightarrow[\text{agua}]{NaOH}$

f) 2-metil-4,4-dimetilciclohex-2-enona (CH_3; H_3C CH_3) + $LiCu(CH_3)_2$ $\xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ \text{éter dietílico}}$

g) (octahidronaftalen-1(2H)-ona) + $C_6H_5CH{=}O$ $\xrightarrow[\text{etanol-agua}]{\text{NaOH}}$

h) (1,3-ciclohexanodiona) + $H_2C{=}CHCH_2Br$ $\xrightarrow{\text{KOH}}$

18.28 Indique cómo se puede preparar cada uno de los compuestos siguientes a partir de 3-pentanona. En la mayor parte de los casos será necesaria más de una transformación sintética.

a) 2-Bromo-3-pentanona
b) 1-Penten-3-ona
c) 1-Penten-3-ol
d) 3-Hexanona
e) 1-Fenil-2-metil-1-penten-3-ona

18.29 *a*) Una síntesis que parte de 3,3-dimetil-2-butanona forma el epóxido que se muestra abajo. Sugiera los reactivos adecuados para cada paso de esta síntesis.

$$(CH_3)_3CCCH_3 \ (C{=}O) \xrightarrow{58\%} (CH_3)_3CCCH_2Br \ (C{=}O) \xrightarrow{54\%} (CH_3)_3CCHCH_2Br \ (OH) \xrightarrow{68\%} (CH_3)_3CC(H)\text{—}CH_2 \ (\text{epóxido, O})$$

b) El rendimiento de cada paso, tal como se hace en el laboratorio, se indica arriba de cada flecha. ¿Cuál es el rendimiento general de la secuencia de tres pasos?

18.30 Use benceno, anhídrido acético y 1-propanotiol como fuente de todos los átomos de carbono, y todos los reactivos inorgánicos necesarios, y proponga una síntesis del compuesto siguiente.

$$C_6H_5CCH_2SCH_2CH_2CH_3 \ (C{=}O)$$

18.31 Indique cómo podría preparar cada uno de los compuestos siguientes a partir de ciclopentanona, D_2O y los reactivos necesarios, orgánicos o inorgánicos.

a) ciclopentanol con H, OH en C-1 y D, D en C-2 y D, D en C-5
b) ciclopenteno con H en C-1, D en C-2 y D, D en C-5
c) ciclopentano con D, D en un carbono y D, H en el carbono adyacente
d) ciclopentano con D, D en un carbono y D, D en el carbono adyacente

18.32 *a*) En la actualidad, el butanal se prepara en la industria por la hidroformilación del propeno (sección 17.4). Escriba una ecuación química de esta síntesis industrial.

b) Antes de 1970, la preparación industrial principal del butanal era a partir de acetaldehído. Proponga una síntesis práctica del butanal a partir del acetaldehído.

18.33 Identifique los reactivos adecuados para cada paso de las síntesis siguientes:

a) ciclohexil-CH=O ⟶ 1-bromociclohexil-CH=O (CH, Br) ⟶ ciclohex-1-enil-CH=O

b) [cyclohexane-1,2-diol (trans) → $HCCH_2CH_2CH_2CH_2CH$ (dialdehyde, two C=O) → cyclopent-1-ene-1-carbaldehyde]

c) [1-methyl-4-isopropylcyclohexene → $CH_3CCH_2CH_2CHCH_2CH$ with $CH(CH_3)_2$ → $(CH_3)_2CH$-cyclopentenyl-CCH_3 (=O)]

d) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \longrightarrow (CH_3)_2CHCHCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (OH on CH)

$\downarrow$

[3-isopropylcyclopent-2-enone, $(CH_3)_2CH$] $\longleftarrow (CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

18.34 Indique la estructura del producto derivado de la condensación aldólica intramolecular del cetoaldehído siguiente:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2C(CH_3)_2CHO \xrightarrow{KOH,\ H_2O} C_7H_{10}O$$

18.35 Prepare cada uno de los compuestos siguientes partiendo de los materiales indicados, y con cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario:

a) $(CH_3)_2CHCH(OH)C(CH_3)_2CH_2OH$ a partir de $(CH_3)_2CHCH_2OH$

b) $C_6H_5CH{=}C(CH_3)CH_2OH$ a partir de alcohol bencílico y 1-propanol

c) [trans-2-(4-metilfenil)-1-benzoilciclohex-4-eno (CC_6H_5, =O; CH_3)] a partir de acetofenona, alcohol 4-metilbencílico y 1,3-butadieno

18.36 El *ácido terreico* es una sustancia antibiótica natural. Su estructura real es un isómero enólico de la estructura que se muestra. Dibuje las dos formas enólicas más estables del ácido terreico e indique cuál de ellas es más estable.

[epoxy cyclohexanetrione structure with O, O, O, CH_3, H]

18.37 En cada caso de los siguientes, las observaciones indicadas se hicieron antes de que se transformara alguna de las materias primas en los productos de adición o de condensación aldólica:

a) En ácido acuoso, sólo 17% del $(C_6H_5)_2CHCH{=}O$ está presente como aldehído; 2% como enol. Algunas otras especies forman 81% del compuesto. ¿Cuáles son?

b) En base acuosa, 97% del $(C_6H_5)_2CHCH{=}O$ está presente como una especie distinta de todas las de la parte *a*). ¿Cuál es esta especie?

18.38 *a*) Durante largo tiempo, los intentos para preparar el compuesto A fracasaron, debido a su fácil isomerización para formar el compuesto B. La isomerización es eficazmente catalizada por trazas de una base. Escriba un mecanismo razonable de esta isomerización.

$$C_6H_5CH(OH)CH{=}O \xrightarrow[H_2O]{HO^-} C_6H_5C({=}O)CH_2OH$$

Compuesto A Compuesto B

b) Otro intento para preparar el compuesto A por hidrólisis de su acetal dietílico sólo formó C, derivado del 1,4-dioxano. ¿Cómo se formó el compuesto C?

$$C_6H_5CH(OH)CH(OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[H^+]{H_2O}$$ (2,5-difenil-3,6-dihidroxi-1,4-dioxano: C_6H_5, OH, HO, C_6H_5)

Compuesto C

18.39 Examine las siguientes cetonas: piperitona, mentona e isomentona.

[Estructuras: CH_3, O, $CH(CH_3)_2$]

(−)-Piperitona Mentona Isomentona

Sugiera explicaciones razonables para cada una de las observaciones siguientes:

a) La piperitona ópticamente activa ($\alpha_D = -32°$) se convierte en piperitona racémica, al dejarla en reposo en una solución de etóxido de sodio en etanol.

b) La mentona se convierte en una mezcla de mentona e isomentona, por tratamiento con ácido sulfúrico al 90%.

18.40 Muchos compuestos nitrogenados participan en un equilibrio de transferencia de protón, parecido a la tautomería ceto-enol:

$$HX{-}N{=}Z \rightleftharpoons X{=}N{-}ZH$$

Cada uno de los compuestos siguientes es el menos estable de los pares tautoméricos. Escriba la estructura del tautómero más estable de cada uno.

a) $CH_3CH_2N{=}O$

b) $(CH_3)_2C{=}CHNHCH_3$

c) $CH_3CH{=}\overset{+}{N}(O^-)OH$

d) [anillo de pirimidina con =NH y NH, N]

e) $HN{=}C(OH)NH_2$

18.41 Proponga mecanismos razonables para cada una de las reacciones siguientes:

a) 2-($CH_2CH_2CH_2CH_2Br$)ciclohexanona $\xrightarrow[\text{benceno}]{KOC(CH_3)_3}$ espirocetona

(76%)

b) $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{C}{=}CH\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[\text{calor}]{HO^-} (CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}H$

(96%)

c) $H\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{C}H\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[H_2O,\ CH_3OH]{KOH}$ 6-metilciclohex-2-enona (CH_3, O)

(40%)

d) H, CH_3, CH_3, H, O $\xrightarrow[\text{base}]{\text{calor o}}$ H, CH_3, CH_3, H, O

e) $C_6H_5\overset{\displaystyle OO}{\overset{\|\,\|}{CC}}C_6H_5 + C_6H_5CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2C_6H_5 \xrightarrow[\text{etanol}]{KOH}$ tetrafenilciclopentadienona (C_6H_5, C_6H_5, C_6H_5, C_6H_5, O)

(91 a 96%)

f) $C_6H_5CH_2\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3 + H_2C{=}\underset{\displaystyle C_6H_5}{C}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 \xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ ciclohexenona (C_6H_5, C_6H_5, C_6H_5, CH_3, O)

(51%)

18.42 Sugiera explicaciones razonables para cada una de las siguientes observaciones:

a) La frecuencia de alargamiento del C═O de las cetonas α,β-insaturadas (unos 1 675 cm^{-1}), es menor que la de las dialquil cetonas típicas (1 710 a 1 750 cm^{-1}).

b) La frecuencia de alargamiento del C═O de la ciclopropenona (1 640 cm^{-1}) es menor que la de las cetonas α,β-insaturadas típicas (1 675 cm^{-1}).

c) El momento dipolar de la difenilciclopropenona (μ = 5.1 D) es bastante mayor que el de la benzofenona (μ = 3.0 D).

d) El carbono β de una cetona α,β-insaturada está menos protegido que el carbono correspondiente de un alqueno. Los valores típicos del desplazamiento químico en RMN de ^{13}C son

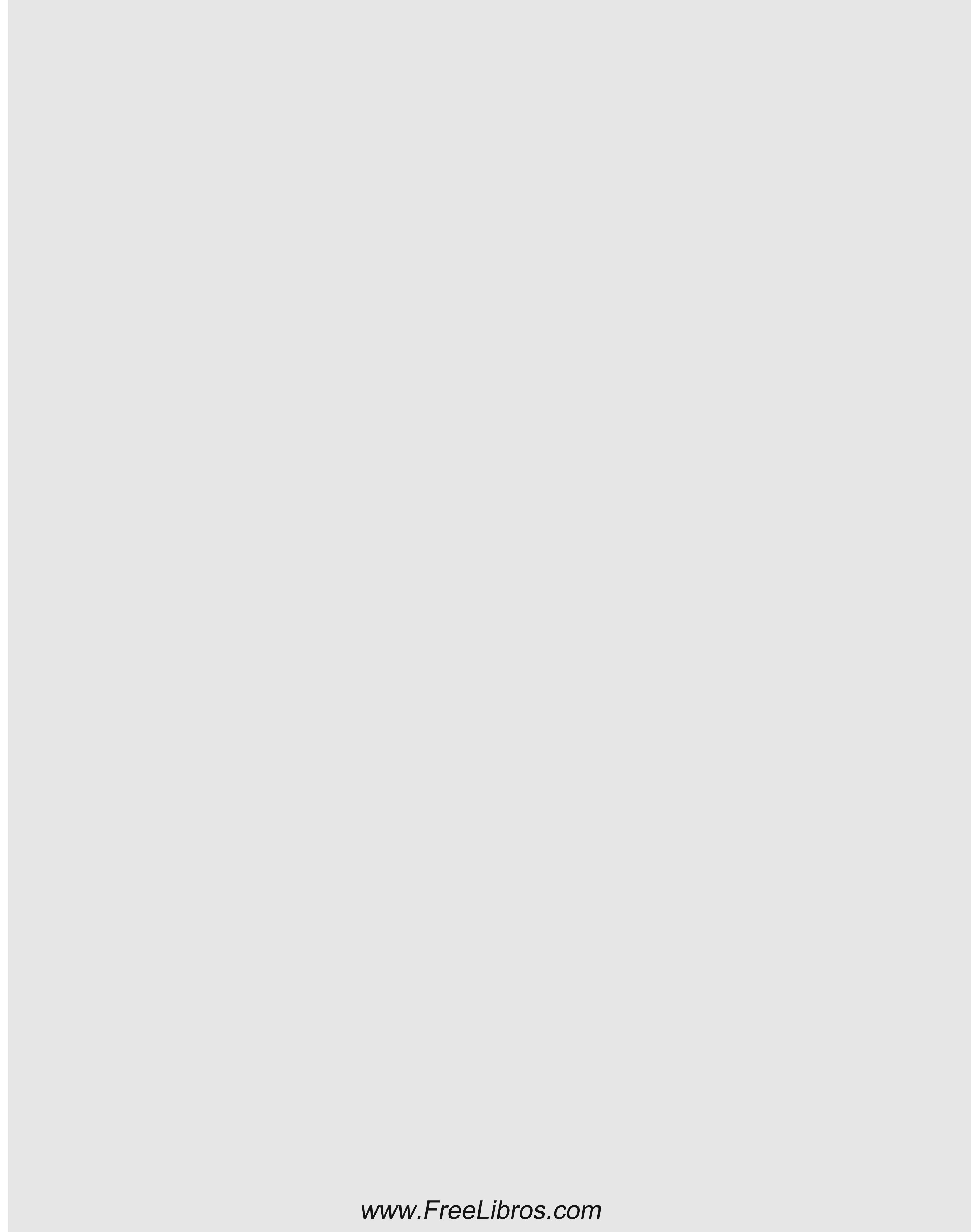
$$H_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R \qquad H_2C{=}CHCH_2R$$

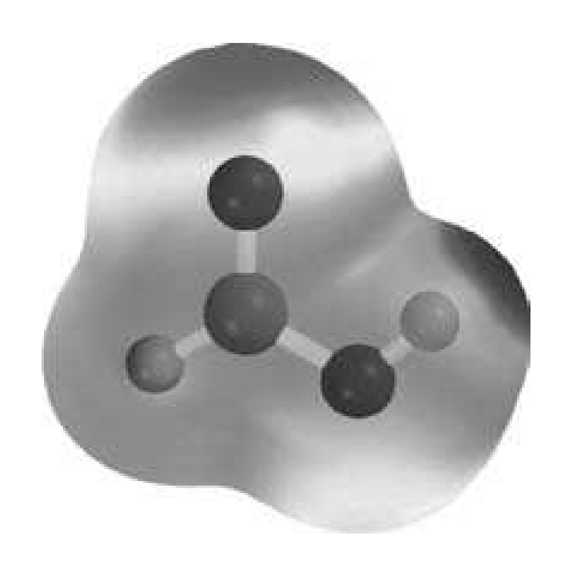
(δ ≈ 129) (δ ≈ 114)

18.43 La bromación de la 3-metil-2-butanona formó dos productos, y cada uno tiene fórmula molecular C_5H_9BrO, en una relación 95:5. El espectro de RMN de ^1H del isómero principal A se caracterizó por un doblete a δ 1.2 (seis protones), un septeto a δ 3.0 (un protón) y un singulete a δ 4.1 (dos protones). El espectro de RMN de ^1H del isómero secundario B mostró dos singuletes, uno a δ 1.9 y el otro a δ 2.5.

El singulete δ de menor campo tuvo la mitad del área de la que tuvo el que apareció a mayor campo. Sugiera estructuras razonables de esos dos compuestos.

18.44 Al tratar 2-butanona (1 mol) con Br_2 (2 moles) en HBr acuoso se obtuvo $C_4H_6Br_2O$. El espectro de RMN de ^1H del producto se caracterizó por tener señales a δ 1.9 (doblete, tres protones), 4.6 (singulete, dos protones) y 5.2 (cuarteto, un protón). Identifique el compuesto.





Ácidos carboxílicos

Esbozo del capítulo

19.1 NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 806
19.2 ESTRUCTURA Y ENLACE . . . 807
19.3 PROPIEDADES FÍSICAS . . . 808
19.4 ACIDEZ DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 809
19.5 SALES DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 811
19.6 SUSTITUYENTES Y FUERZA ÁCIDA . . . 814
19.7 IONIZACIÓN DE LOS ÁCIDOS BENZOICOS SUSTITUIDOS . . . 816
19.8 ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS . . . 817
19.9 EL ÁCIDO CARBÓNICO . . . 817
19.10 FUENTES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 818
19.11 SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS POR CARBOXILACIÓN DE REACTIVOS DE GRIGNARD . . . 820
19.12 SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS POR PREPARACIÓN E HIDRÓLISIS DE NITRILOS . . . 821
19.13 REACCIONES DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: REPASO Y PERSPECTIVA . . . 823
19.14 MECANISMO DE LA ESTERIFICACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDOS . . . 824
19.15 FORMACIÓN INTRAMOLECULAR DE ÉSTERES: LACTONAS . . . 827

CAPÍTULO 19

19.16 HALOGENACIÓN α DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: LA REACCIÓN DE HELL-VOLHARD-ZELINSKY 829
19.17 DESCARBOXILACIÓN DEL ÁCIDO MALÓNICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS 830
19.18 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 833
19.19 RESUMEN 834
PROBLEMAS 837

Mecanismos

19.1 Esterificación del ácido benzoico con metanol, catalizada por ácidos 825

Los ácidos carboxílicos, que son compuestos del tipo $\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$, constituyen una de las clases de compuestos orgánicos que se encuentran con más frecuencia. Incontables productos naturales son ácidos carboxílicos o se derivan de ellos. Algunos, como el ácido acético, se conocen desde hace siglos. Otros, como las prostaglandinas, que son poderosos reguladores de procesos biológicos, se conocieron hasta fecha relativamente reciente. Hay otros, como la aspirina, que son productos de síntesis químicas. Los efectos terapéuticos de la aspirina, conocidos desde hace más de un siglo, se deben a su capacidad de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas.

$\mathrm{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$

Ácido acético (presente en el vinagre)

PGE$_1$ (una prostaglandina; una pequeña cantidad de PGE$_1$ hace bajar la presión sanguínea en forma considerable)

Aspirina

La química de los ácidos carboxílicos es el tema central de este capítulo. La importancia de estos ácidos aumenta si se tiene en cuenta que son los compuestos precursores de un

gran grupo de derivados, que incluye los cloruros de acilo, los anhídridos de ácido, los ésteres y las amidas. Esas clases de compuestos se describirán en el capítulo 20. En conjunto, en este capítulo y el siguiente se relatará la historia de algunos de los tipos estructurales y las transformaciones de grupo estructural fundamentales en la química orgánica y biológica.

19.1 NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Es difícil encontrar una clase de compuestos en la que los nombres comunes de sus miembros hayan influido en la nomenclatura orgánica más que la de los ácidos carboxílicos. No sólo los nombres comunes de los ácidos carboxílicos mismos están muy difundidos, también los nombres de muchos otros compuestos que se derivan de ellos. El benceno tomó su nombre del ácido benzoico, y el propano del ácido propiónico, y no al revés. El nombre del butano proviene del ácido butírico, presente en la mantequilla rancia. Los nombres comunes de la mayoría de los aldehídos se derivan de los nombres comunes de los ácidos carboxílicos; por ejemplo, valeraldehído del ácido valérico. Muchos ácidos carboxílicos son más conocidos por sus nombres comunes que por los sistemáticos, y quienes definieron las reglas de la IUPAC han adoptado una actitud liberal en la aceptación de estos nombres comunes como alternativas permisibles de los sistemáticos. La tabla 19.1 muestra los nombres comunes y los sistemáticos de varios ácidos carboxílicos importantes.

TABLA 19.1 Nombres sistemáticos y comunes de algunos ácidos carboxílicos

	Fórmula estructural	Nombre sistemático	Nombre común
1.	HCO_2H	Ácido metanoico	Ácido fórmico
2.	CH_3CO_2H	Ácido etanoico	Ácido acético
3.	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	Ácido octadecanoico	Ácido esteárico
4.	$CH_3CH(OH)CO_2H$	Ácido 2-hidroxipropanoico	Ácido láctico
5.	$C_6H_5CH(OH)CO_2H$	Ácido 2-fenil-2-hidroxietanoico	Ácido mandélico
6.	$H_2C{=}CHCO_2H$	Ácido propenoico	Ácido acrílico
7.	(Z)-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H$	Ácido (*Z*)-9-octadecenoico	Ácido oleico
8.	$C_6H_5CO_2H$	Ácido bencenocarboxílico	Ácido benzoico
9.	o-$HOC_6H_4CO_2H$	Ácido *o*-hidroxibencenocarboxílico	Ácido salicílico
10.	$HO_2CCH_2CO_2H$	Ácido propanodioico	Ácido malónico
11.	$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	Ácido butanodioico	Ácido succínico
12.	o-$C_6H_4(CO_2H)_2$	Ácido 1,2-bencenodicarboxílico	Ácido ftálico

Los nombres sistemáticos de los ácidos carboxílicos se derivan mencionando la palabra *ácido* y contando el número de carbonos en la cadena continua más larga que contiene al grupo carboxilo y sustituyendo la terminación *-e* del alcano correspondiente por *-oico*. Los tres primeros ácidos de la tabla 19.1, metanoico (1 carbono), etanoico (2 carbonos) y octadecanoico (18 carbonos) ilustran lo anterior. En presencia de sustituyentes, su localización se indica con un número, y la numeración de la cadena de carbonos comienza siempre en el grupo carboxilo. Esto se ve en los ejemplos 4 y 5 de la tabla.

Observe que estos compuestos 4 y 5 se nombran como hidroxi derivados de ácidos carboxílicos, y no como derivados carboxílicos de los alcoholes. Esto es semejante a lo que se vio en la sección 17.1, donde una función aldehído o cetona tiene prioridad sobre un grupo hidroxilo para definir la cadena principal. Manteniendo el principio de que la prioridad es determinada por el estado de oxidación, los grupos de ácido carboxílico no sólo son más importantes que los grupos hidroxilo, sino que tienen prioridad también sobre las funciones aldehído y cetona. Los ácidos carboxílicos tienen prioridad sobre todos los grupos comunes que se han visto hasta este momento con respecto a la definición de la cadena principal.

Cuando hay enlaces dobles en la cadena principal del ácido, se indican con la terminación *-enoico*, y su posición se indica con un prefijo numérico. Los ejemplos 6 y 7 de la tabla son ácidos carboxílicos representativos que contienen enlaces dobles. La estereoquímica de los enlaces dobles se especifica con la notación cis-trans o la notación *E-Z*.

Cuando un grupo carboxilo está unido a un anillo, se menciona primero la palabra *ácido*, a continuación el nombre del anillo (se conserva la *-o* terminal) y se termina con el sufijo *-carboxílico* como en los ejemplos 8 y 9 de la tabla.

Los compuestos con dos grupos carboxilo, como los correspondientes a los ejemplos 10 a 12 de la tabla, se indican con el sufijo *-dioico* o *-dicarboxílico*, según el caso. Se conserva la *-o* terminal del nombre base del alcano.

PROBLEMA 19.1

De ningún modo la lista de ácidos carboxílicos es detallada en lo que se refiere a nombres comunes. Hay muchos otros que se conocen por éstos, y algunos de ellos son los siguientes. Asigne a cada uno el nombre sistemático de la IUPAC.

a) $H_2C{=}C(CH_3)CO_2H$

(Ácido metacrílico)

b) $H_3C(H)C{=}C(H)CO_2H$

(Ácido crotónico)

c) HO_2CCO_2H

(Ácido oxálico)

d) $H_3C{-}C_6H_4{-}CO_2H$

(Ácido *p*-tolúico)

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El ácido metacrílico es un producto químico industrial que se usa para la preparación de plásticos transparentes, como *Lucita* y *Plexiglás*. La cadena de carbonos que contiene tanto al ácido carboxílico como al enlace doble tiene tres átomos de carbono de longitud. El compuesto se nombra como derivado del *ácido propenoico*. No es necesario ubicar la posición del enlace doble con un número, como en "ácido 2-propenoico", porque no hay otras posiciones estructuralmente posibles para él. El grupo metilo está en C-2, y entonces el nombre sistemático correcto del ácido metacrílico es *ácido 2-metilpropenoico*.

19.2 ESTRUCTURA Y ENLACE

Las características estructurales del grupo carboxilo se observan mejor en el ácido fórmico. Este ácido es plano y uno de sus enlaces carbono-oxígeno es más corto que el otro; los ángulos de enlace en el carbono son, aproximadamente, de 120°.

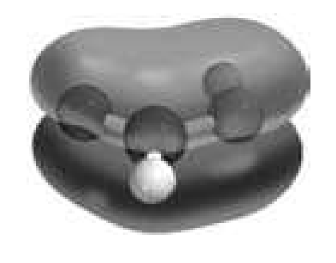


FIGURA 19.1 El carbono y ambos oxígenos tienen hibridación sp^2 en el ácido fórmico. La componente π del grupo C═O y el orbital *p* del oxígeno del OH se traslapan y forman un sistema π extendido que abarca al carbono y a ambos oxígenos.

Distancias de enlace		*Ángulos de enlace*	
C═O	120 pm	H—C═O	124°
C—O	134 pm	H—C—O	111°
		O—C═O	125°

Esto sugiere una hibridación sp^2 en el carbono, y un enlace doble carbono-oxígeno σ + π análogo al de los aldehídos y las cetonas.

Además, la hibridación sp^2 del oxígeno del hidroxilo permite que uno de sus pares electrónicos no compartidos se deslocalice por traslape del orbital con el sistema π del grupo carbonilo (figura 19.1). En términos de resonancia, esta deslocalización de electrones se representa como sigue:

H—C(═O:)—ÖH ⟷ H—C⁺(—Ö:⁻)—ÖH ⟷ H—C(—Ö:⁻)═ÖH⁺

La donación del par de electrones del oxígeno del hidroxilo hace que el grupo carbonilo sea menos electrofílico que el de un aldehído o una cetona. La figura inicial de este capítulo es un mapa del potencial electrostático del ácido fórmico, que muestra que el sitio más rico en electrones es el oxígeno del grupo carbonilo, y el más pobre en electrones es, como era de esperarse, el hidrógeno del OH.

Los ácidos carboxílicos son bastante polares, y los sencillos, como el ácido acético, el propanoico y el benzoico tienen momentos dipolares dentro de 1.7 a 1.9 D.

19.3 PROPIEDADES FÍSICAS

Los puntos de fusión y de ebullición de los ácidos carboxílicos son mayores que los de los hidrocarburos y los compuestos orgánicos oxigenados de tamaño y forma comparables, e indican la presencia de grandes fuerzas moleculares de atracción.

En el apéndice 1 se presenta un resumen de las propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos.

	2-Metil-1-buteno	2-Butanona	2-Butanol	Ácido propanoico
p. eb. (1 atm):	31°C	80°C	99°C	141°C

Un solo arreglo de puente de hidrógeno, que se muestra en la figura 19.2, contribuye con esas fuerzas de atracción. El grupo hidroxilo de una molécula de un ácido carboxílico actúa como donador de protones hacia el oxígeno carbonílico de una segunda molécula. En reciprocidad, el protón del hidroxilo de la segunda función carboxilo interactúa con el oxígeno carbonílico de la primera. Como resultado, las dos moléculas de ácidos carboxílicos se mantienen unidas por *dos* puentes de hidrógeno. Tan eficientes son esos puentes de hidrógeno que algunos ácidos carboxílicos existen como dímeros, aun en fase gaseosa. En el líquido puro existe una mezcla de dímeros unidos por puentes de hidrógeno y de agregados mayores.

En solución acuosa, la asociación intermolecular entre las moléculas de los ácidos carboxílicos se sustituye por puentes de hidrógeno con el agua. Las propiedades de solubilidad de los

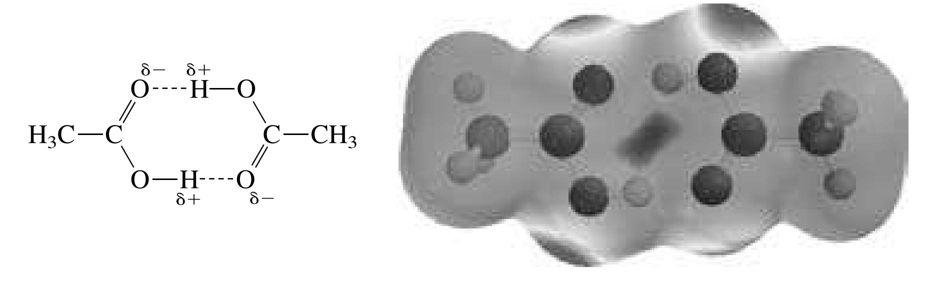


FIGURA 19.2 Puentes de hidrógeno entre dos moléculas de ácido acético. (Vea sección a color, p. C-12.)

ácidos carboxílicos son parecidas a las de los alcoholes. Los ácidos carboxílicos con cuatro o menos átomos de carbono son miscibles con agua en todas proporciones.

19.4 ACIDEZ DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Los ácidos carboxílicos son la clase más estable de compuestos que sólo contienen carbono, hidrógeno y oxígeno. Con sus valores de pK_a de 5, aproximadamente, son ácidos mucho más fuertes que el agua y los alcoholes. Sin embargo, no se debe exagerar este caso. Los ácidos carboxílicos son ácidos débiles; una solución de ácido acético, 0.1 M en agua, por ejemplo, sólo está ionizada 1.3%.

Para comprender la mayor acidez de los ácidos carboxílicos en comparación con el agua y los alcoholes, se comparan los cambios estructurales que acompañan la ionización de un alcohol típico (etanol), y un ácido carboxílico representativo (ácido acético).

Ionización del etanol

$$CH_3CH_2{-}\ddot{O}{-}H + H_2\ddot{O}: \xrightleftharpoons{pK_a = 16} CH_3CH_2{-}\ddot{O}:^- + H{-}\overset{+}{O}H_2 \qquad \Delta G^\circ = +91\ \text{kJ}\ (+21.7\ \text{kcal})$$

Etanol Agua Ion etóxido Ion hidronio

Ionización del ácido acético

$$CH_3C(=O){-}\ddot{O}{-}H + H_2\ddot{O}: \xrightleftharpoons{pK_a = 4.7} CH_3C(=O){-}\ddot{O}:^- + H{-}\overset{+}{O}H_2 \qquad \Delta G^\circ = +27\ \text{kJ}\ (+6.5\ \text{kcal})$$

Ácido acético Agua Ion acetato Ion hidronio

La gran diferencia de energías libres de ionización entre el etanol y el ácido acético refleja una estabilización mayor del ion acetato en relación con el ion etóxido. La ionización del etanol produce un ion alcóxido, en el que la carga negativa está localizada en el oxígeno. Las fuerzas de solvatación son los medios principales por los que se estabiliza el ion etóxido. El ion acetato también está estabilizado por solvatación, pero tiene dos mecanismos adicionales para dispersar su carga negativa, que no se encuentran en el ion etóxido:

1. *El efecto inductivo del grupo carbonilo*. El grupo carbonilo del ion acetato es un grupo que retira electrones, y al atraer los electrones del oxígeno, negativamente cargado, se estabiliza el ion acetato. Es un efecto inductivo que se debe a la polarización de la distribución electrónica en el enlace σ entre el carbono carbonílico y el oxígeno con carga negativa.

El carbono polarizado positivamente atrae a los electrones del oxígeno cargado negativamente

$$H_3C{-}\overset{\delta+}{C}(=\overset{\delta-}{O}){-}\ddot{O}:^-$$

El grupo CH_2 tiene un efecto mínimo sobre la densidad electrónica del oxígeno cargado negativamente

$$H_3C{-}CH_2{-}\ddot{O}:^-$$

2. *El efecto de resonancia del grupo carbonilo*. La deslocalización electrónica, expresada por la resonancia entre las estructuras de Lewis (que se muestran a continuación), hace que la carga negativa del ion acetato se comparta por igual entre ambos oxígenos. Una deslocalización electrónica de este tipo no es posible en el ion etóxido.

$$CH_3C(=O){-}O^- \longleftrightarrow CH_3C(-O^-)(=O) \quad \text{o} \quad CH_3C(O^{-1/2})(O^{-1/2})$$

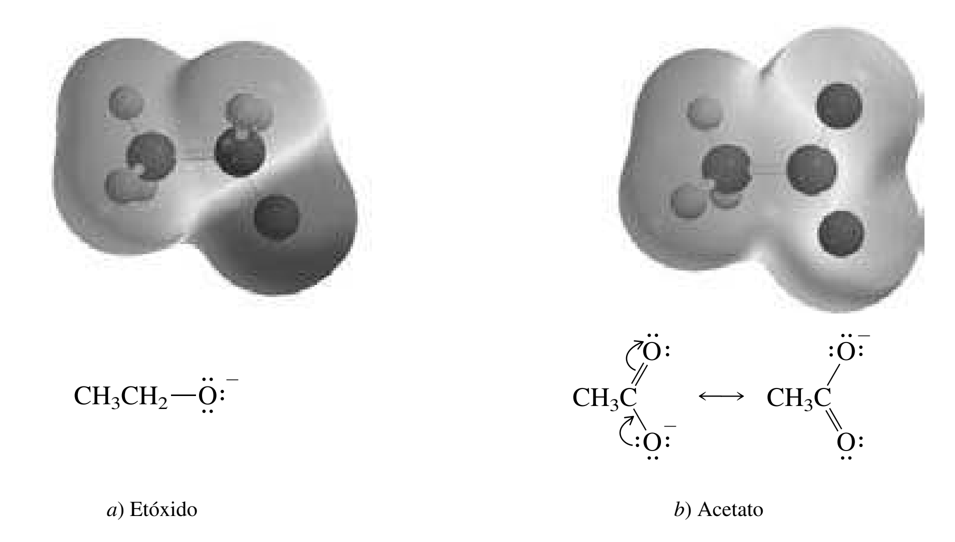


FIGURA 19.3 La carga negativa en el etóxido *a*) está localizada en el oxígeno. La deslocalización electrónica en el acetato *b*) hace que la carga se comparta entre dos oxígenos. La escala de tonos es igual en ambos mapas de potencial electrostático. (Vea sección a color, p. C-12.)

En la figura 19.3 se usan mapas del potencial electrostático para comparar la carga negativa localizada en el ion etóxido con la carga deslocalizada en el acetato.

También las distancias medidas de enlace C—O reflejan la importancia de la deslocalización electrónica en el ion acetato. Las distancias de enlace en el ácido acético son consistentes con un enlace doble corto (121 pm) y un enlace sencillo largo (136 pm), mientras que las dos distancias de enlace carbono-oxígeno en el acetato son iguales (125 pm).

121 pm — $CH_3C(=O)OH$ — 136 pm

125 pm — $CH_3C(O^{-1/2})(O^{-1/2})$ — 125 pm $\overset{+}{N}H_4$

Debido a que las propiedades eléctricas de una molécula neutra de ácido carboxílico y un ion carboxilato con carga negativa son tan diferentes, debe tenerse en cuenta cuál es la forma principal en los valores de pH que se encuentran con más frecuencia. Para la ionización de un ácido débil (HA) en agua:

$$H_2\ddot{O}: + H—A \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}—H + :A^- \qquad K_a = \frac{[H_3O^+][\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

Ácido   Base conjugada

se puede reformular la ecuación de la constante de equilibrio como sigue:

$$K_a = [H_3O^+]\frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

Se sacan logaritmos de ambos lados:

$$\log K_a = \log [H_3O^+] + \log\frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

y se reordena para obtener:

$$-\log [H_3O^+] = -\log K_a + \log\frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

que se simplifica a:

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

A esta relación se le llama **ecuación de Henderson-Hasselbalch**.

Además de su aplicación normal para calcular el pH de soluciones reguladoras, se puede reordenar la ecuación de Henderson-Hasselbalch para indicar la relación de concentraciones de un ácido y su base conjugada, a un pH determinado.

$$\log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]} = pH - pK_a$$

$$\frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]} = 10^{(pH - pK_a)}$$

Para un ácido carboxílico típico, con $pK_a = 5$, la relación del ion carboxilato entre el ácido carboxílico a un pH = 7, es:

$$\frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]} = 10^{(7-5)} = 10^2 = 100$$

Así, en una solución regulada a un pH de 7, la concentración de carboxilato es 100 veces mayor que la del ácido no disociado.

Observe que esta relación es para una solución a determinado pH, que no es igual al pH que se obtendría disolviendo un ácido débil en agua pura (no regulada). En este último caso, la ionización del ácido débil procede hasta que se establece el equilibrio a determinado pH menor que 7.

PROBLEMA 19.2

a) El valor de pK_a del ácido láctico es 3.9. ¿Cuál es la relación [lactato]/[ácido láctico] al pH de la sangre, 7.4?

b) Una solución de ácido láctico 0.1 *M* tiene un pH de 2.5. ¿Cuál es la relación [lactato]/[ácido láctico] en esta solución?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Para calcular la relación de concentraciones de la base conjugada (el lactato) entre el ácido (ácido láctico) se aplica la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

$$\frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]} = 10^{(pH - pK_a)}$$

$$\frac{[\text{lactato}]}{[\text{ácido láctico}]} = 10^{(7.4-3.9)} = 10^{3.5} = 3\ 160$$

19.5 SALES DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

En presencia de bases fuertes como el hidróxido de sodio, los ácidos carboxílicos se neutralizan en forma rápida y cuantitativa:

$$RC(=O)-\ddot{O}-H + {}^{-}:\ddot{O}H \underset{}{\overset{K = 10^{11}}{\rightleftharpoons}} RC(=O)-\ddot{O}:^{-} + H-\ddot{O}H$$

Ácido carboxílico (ácido más fuerte)	Ion hidróxido (base más fuerte)	Ion carboxilato (base más débil)	Agua (ácido más débil)

PROBLEMA 19.3

Escriba una ecuación iónica para la reacción del ácido acético con cada una de las sustancias siguientes e indique si el equilibrio favorece a los reactivos o a los productos. ¿Cuál es el valor de *K* en cada una?

a) Etóxido de sodio
b) *Ter*-butóxido de potasio
c) Bromuro de sodio
d) Acetilide de sodio
e) Nitrato de potasio
f) Amida de litio

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Ésta es una reacción ácido-base; el ion etóxido es la base.

$$CH_3CO_2H + CH_3CH_2O^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + CH_3CH_2OH$$

Ácido acético (ácido más fuerte) — Ion etóxido (base más fuerte) — Ion acetato (base más débil) — Etanol (ácido más débil)

La posición del equilibrio está desplazada hacia la derecha. El etanol tiene un valor de $pK_a = 16$, y es un ácido mucho más débil que el ácido acético ($pK_a = 4.7$). La constante de equilibrio, *K* es $10^{(16-4.7)}$, es decir, su valor es $10^{11.3}$.

Las sales formadas en la neutralización de los ácidos carboxílicos se nombran especificando primero el ácido, cambiando la terminación -*ico* por -*ato*; se agrega la palabra "de" y se menciona el metal. Las sales monocarboxílicas de los diácidos se indican citando tanto el catión como el hidrógeno del grupo CO_2H.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OLi$ — Acetato de litio

$Cl-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa$ — *p*-Clorobenzoato de sodio

$HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}OK$ — Hidrógeno hexanodioato de potasio

Los carboxilatos metálicos son iónicos, y cuando el peso molecular no es muy alto, las sales de sodio y de potasio de los ácidos carboxílicos son solubles en agua. En consecuencia, los ácidos carboxílicos pueden extraerse de soluciones etéreas con hidróxido de sodio o de potasio acuoso.

El comportamiento de la solubilidad de las sales de los ácidos carboxílicos con 12 a 18 carbonos es anormal, y se puede ilustrar con referencia al estearato de sodio (octadecanoato de sodio). El ion estearato contiene dos unidades estructurales muy diferentes, una cadena larga y no polar de hidrocarburo, y un grupo carboxilato polar. El mapa del potencial electrostático del estearato de sodio que se muestra en la figura 19.4 ilustra la diferencia entre la mayor parte de la molécula y el extremo polar del carboxilato.

O, O^- Na^+

lipofílico (hidrofóbico) — hidrofílico

Estearato de sodio [$CH_3(CH_2)_{16}CO_2Na$]

FIGURA 19.4 Estructura y mapa del potencial electrostático del estearato de sodio. (Vea sección a color, p. C-13.)

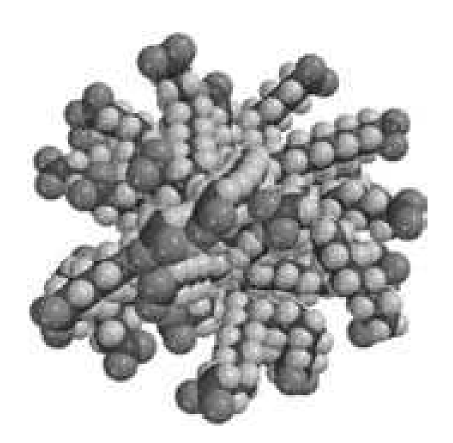


FIGURA 19.5 Modelo espacial de una micela formada por asociación de iones carboxilato que provienen de un ácido carboxílico de cadena larga. Las cadenas de hidrocarburo tienden a estar en el interior, y los iones carboxilato en la superficie, donde están en contacto con moléculas de agua y cationes metálicos.

Los grupos carboxilato son **hidrofílicos** ("amigos del agua") y confieren solubilidad en agua a la especie que los contiene. Las cadenas largas de hidrocarburo son **lipofílicas** ("amigas de la grasa") y tienden a asociarse con otras cadenas de hidrocarburos. El estearato de sodio es un ejemplo de una sustancia **anfifílica**: en la misma molécula existen, a la vez, grupos hidrofílicos y lipofílicos.

Con frecuencia se dice "hidrofóbico" en lugar de "lipofílico".

Cuando se mezcla estearato de sodio con agua, el ion carboxilato hidrofílico promueve la formación de una solución. La cadena alquílica lipofílica la evita. Como consecuencia se forma una dispersión coloidal de agregados llamados **micelas** (figura 19.5). Las micelas se forman espontáneamente cuando la concentración de carboxilato rebasa cierto valor mínimo llamado **concentración micelar crítica**. Cada micela está formada por 50 a 100 moléculas individuales, con los grupos carboxilato, polares, dirigidos hacia su exterior, donde están sometidos a las fuerzas de atracción con el agua y los iones sodio. Las cadenas de hidrocarburo, no polares, se dirigen hacia el interior de la micela, donde las fuerzas entre dipolo inducido y dipolo inducido, que individualmente son débiles, en conjunto las mantienen unidas. Las micelas son aproximadamente esféricas; una esfera expone la superficie mínima para determinado volumen de material y perturba en forma mínima la estructura del agua. Como sus superficies tienen carga negativa, dos micelas se repelen entre sí y por este motivo no se agrupan para formar mayores agregados.

La formación de micelas y sus propiedades son la base de la acción limpiadora de los jabones. El agua que contiene estearato de sodio elimina la grasa encerrándola en el interior de las micelas, con carácter de hidrocarburo. El agua elimina la grasa, no porque ésta se disuelva en agua, sino porque se disuelve en las micelas que están dispersas en ella. El estearato de sodio es un ejemplo de jabón; las sales de sodio y de potasio de otros ácidos carboxílicos de C_{12} a C_{18} no ramificados poseen propiedades semejantes.

Los **detergentes** son sustancias en las que se incluyen los jabones; estas sustancias limpian por acción micelar. Se conoce una gran cantidad de detergentes sintéticos. Un ejemplo de ellos es el sulfato de laurilo y sodio.* El lauril sulfato de sodio tiene una cadena larga de hidrocarburo que termina en un ion sulfato, polar, y en agua forma micelas parecidas a las del jabón.

$^{-}$O O^{-} / O S^{2+} O^{-} Na^{+}

Lauril sulfato de sodio
(dodecil sulfato de sodio, o sulfato de laurilo y sodio)

Los detergentes se diseñan para ser eficaces en aguas duras, que son las que contienen sales de calcio que forman carboxilatos insolubles con los jabones. Estos precipitados anulan la acción

* N. del T.: A los detergentes también se les nombra con su traducción del anglosajón. En este caso, por ejemplo, se le conoce comúnmente como "lauril sulfato de sodio".

limpiadora de los jabones y forman natas desagradables. Sin embargo, las sales de calcio de los detergentes sintéticos, como el lauril sulfato de sodio, son solubles y conservan su capacidad formadora de micelas, aun en el agua dura.

19.6 SUSTITUYENTES Y FUERZA ÁCIDA

En la sección 1.15 se presentó el efecto de la estructura sobre la acidez, donde, de manera general, se dijo que los sustituyentes electronegativos cerca de un hidrógeno ionizable aumentan su acidez. Los efectos de los sustituyentes sobre la acidez de los ácidos carboxílicos se han estudiado en forma extensa.

Los grupos alquilo tienen poco efecto. Las constantes de ionización de todos los ácidos de fórmula general $C_nH_{2n+1}CO_2H$ son muy parecidas entre sí, aproximadamente iguales a 10^{-5} ($pK_a = 5$). En la tabla 19.2 se muestran algunos ejemplos.

Un sustituyente electronegativo, en especial si está unido al carbono α, aumenta la acidez de un ácido carboxílico. Todos los ácidos monohaloacéticos de la tabla 19.2 son unas 100 veces más ácidos que el ácido acético. Si la sustitución por halógeno es múltiple, la acidez aumenta todavía más. El ácido tricloroacético ¡es 7 000 veces más ácido que el ácido acético!

El efecto de aumentar la acidez que tienen los átomos o grupos electronegativos fue presentado en la sección 1.15, y se ve con facilidad que es un efecto inductivo transmitido a través de los enlaces σ de la molécula. Según este modelo, los electrones π en el enlace carbono-cloro del ion cloroacetato son atraídos hacia el cloro y dejan al átomo de carbono α con una ligera carga positiva. El carbono α, debido a este carácter positivo, atrae electrones del carboxilato, que tiene carga negativa, y dispersa así la carga y estabiliza al anión. Mientras más estable sea el anión, la constante de equilibrio para su formación será más grande.

TABLA 19.2 Efecto de los sustituyentes sobre la acidez de los ácidos*

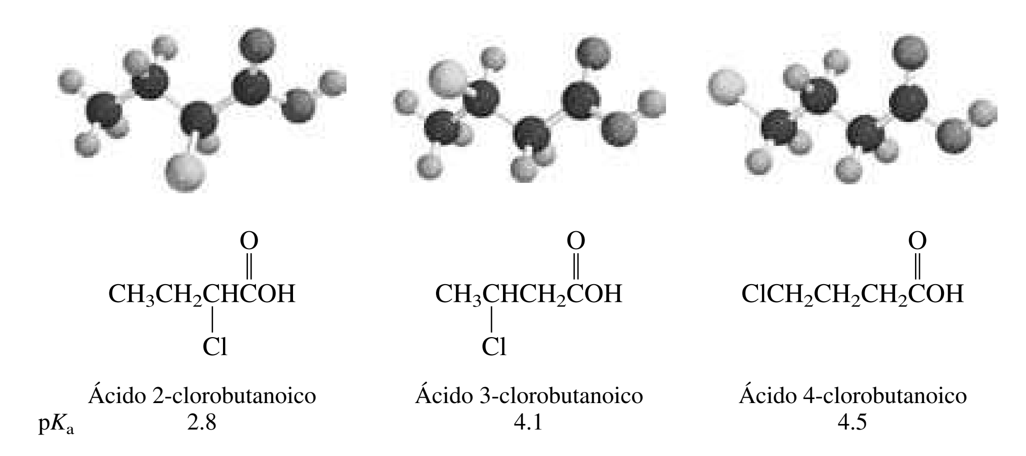
Nombre del ácido	Estructura	pK_a
Patrón de comparación.		
Ácido acético	CH_3CO_2H	4.7
Sustituyentes alquilo con efecto mínimo sobre la acidez.		
Ácido propanoico	$CH_3CH_2CO_2H$	4.9
Ácido 2-metilpropanoico	$(CH_3)_2CHCO_2H$	4.8
Ácido 2,2-dimimetilpropanoico	$(CH_3)_3CCO_2H$	5.1
Ácido heptanoico	$CH_3(CH_2)_5CO_2H$	4.9
Los sustituyentes α-halogenados aumentan la acidez.		
Ácido fluoroacético	FCH_2CO_2H	2.6
Ácido cloroacético	$ClCH_2CO_2H$	2.9
Ácido bromoacético	$BrCH_2CO_2H$	2.9
Ácido dicloroacético	Cl_2CHCO_2H	1.3
Ácido tricloroacético	Cl_3CCO_2H	0.9
Los grupos que atraen electrones aumentan la acidez.		
Ácido metoxiacético	$CH_3OCH_2CO_2H$	3.6
Ácido cianoacético	$N{\equiv}CCH_2CO_2H$	2.5
Ácido nitroacético	$O_2NCH_2CO_2H$	1.7

*En agua a 25°C.

$$\overset{\delta-}{Cl}-\overset{\delta+}{C}H_2-C(=O)O^-$$

El anión cloroacetato se estabiliza
por el efecto de atracción
electrónica del cloro

Los efectos inductivos dependen de la electronegatividad del sustituyente y de la cantidad de enlaces σ entre él y el sitio afectado. Al aumentar la cantidad de enlaces, disminuye el efecto inductivo.



	$CH_3CH_2CH(Cl)COH$ (C=O)	$CH_3CH(Cl)CH_2COH$ (C=O)	$ClCH_2CH_2CH_2COH$ (C=O)
	Ácido 2-clorobutanoico	Ácido 3-clorobutanoico	Ácido 4-clorobutanoico
pK_a	2.8	4.1	4.5

PROBLEMA 19.4

¿Cuál es el ácido más fuerte en los siguientes pares?

a) $(CH_3)_3CCH_2CO_2H$ o $(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$

b) $CH_3CH_2CO_2H$ o $CH_3CH(OH)CO_2H$

c) $CH_3C(=O)CO_2H$ o $H_2C{=}CHCO_2H$

d) $CH_3CH_2CH_2CO_2H$ o $CH_3S(=O)_2CH_2CO_2H$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Imagine que los dos compuestos son derivados sustituidos del ácido acético. Un grupo *ter*-butilo libera electrones débilmente, y sólo tiene un efecto mínimo sobre la acidez. Es de esperar que el compuesto $(CH_3)CCH_2CO_2H$ tenga una fuerza ácida parecida a la del ácido acético. Por otra parte, un sustituyente trimetilamonio tiene carga positiva y es un sustituyente con un gran poder de atracción de electrones. El compuesto $(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$ probablemente sea un ácido mucho más fuerte que el $(CH_3)_3CCH_2CO_2H$. Las constantes medidas de ionización, que se ven enseguida, confirman esta predicción.

$(CH_3)_3CCH_2CO_2H$	$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$
Ácido más débil	Ácido más fuerte
$pK_a = 5.3$	$pK_a = 1.8$

Muy relacionado con el efecto inductivo, y operando en la misma dirección, está el **efecto de campo**. En el efecto de campo, el efecto de la electronegatividad de un sustituyente no se comunica por polarización sucesiva de enlaces, sino a través del medio, que en general es el

disolvente. Un sustituyente en una molécula polariza las moléculas del disolvente que lo rodean, y esa polarización se transmite a través de otras moléculas del disolvente, hasta el sitio remoto.

Es curioso que los sustituyentes afecten la entropía de ionización más que al término de entalpía, en la ecuación

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

El término de entalpía $\Delta H°$ es cercano a cero para la ionización de la mayoría de los ácidos carboxílicos, independientemente de su fuerza. La energía libre de ionización $\Delta G°$ está dominada por el término $-T\Delta S°$. La ionización es acompañada por un aumento de las fuerzas de solvatación, que causan una disminución en la entropía del sistema; $\Delta S°$ es negativo y $-T\Delta S°$ es positivo. Los iones carboxilato con sustituyentes capaces de dispersar la carga negativa imponen menos orden en el disolvente (agua) y se pierde menos entropía al producirlos.

19.7 IONIZACIÓN DE LOS ÁCIDOS BENZOICOS SUSTITUIDOS

Se cuenta con un volumen considerable de datos sobre la acidez de los ácidos benzoicos sustituidos. El ácido benzoico mismo es algo más fuerte que el ácido acético. Su grupo carboxilo está unido a un carbono con hibridación sp^2 y se ioniza en mayor grado que uno unido a un carbono con hibridación sp^3. Recuerde que el carbono retira electrones con más fuerza a medida que aumenta su carácter *s*.

CH_3CO_2H — Ácido acético, $pK_a = 4.8$

$H_2C{=}CHCO_2H$ — Ácido acrílico, $pK_a = 4.3$

C_6H_5—CO_2H — Ácido benzoico, $pK_a = 4.2$

PROBLEMA 19.5

¿Cuál es la molécula neutra más ácida, caracterizada por la fórmula $C_3H_xO_2$?

La tabla 19.3 es una lista de constantes de ionización de algunos ácidos benzoicos sustituidos. Los mayores efectos se observan cuando los sustituyentes que retiran electrones están en orto respecto al grupo carboxilo. Por ejemplo, un sustituyente *o*-nitro aumenta 100 veces la acidez del ácido benzoico. Los efectos de los sustituyentes son pequeños en las posiciones meta y para respecto al grupo carboxilo. En esos casos, los valores de pK_a se agrupan en el intervalo de 3.5 a 4.5.

TABLA 19.3 Acidez de algunos ácidos benzoicos sustituidos*

Sustituyente en $XC_6H_4CO_2H$	pK_a para las diferentes posiciones del sustituyente X		
	Orto	Meta	Para
H	4.2	4.2	4.2
CH_3	3.9	4.3	4.4
F	3.3	3.9	4.1
Cl	2.9	3.8	4.0
Br	2.8	3.8	4.0
I	2.9	3.9	4.0
CH_3O	4.1	4.1	4.5
O_2N	2.2	3.5	3.4

*En agua a 25°C.

19.8 ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

Las diferentes constantes de ionización, indicadas con K_1 y K_2, respectivamente, caracterizan los pasos sucesivos de ionización de un ácido dicarboxílico.

$$H_2\ddot{O}: + HO_2C{-}CO_2H \rightleftharpoons H_3O^+ + {}^-O_2C{-}CO_2H \quad pK_1 = 1.2$$

Agua — Ácido oxálico — Ion hidronio — Ion hidrógeno oxalato

$${}^-O_2C{-}CO_2H + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons {}^-O_2C{-}CO_2^- + H_3O^+ \quad pK_2 = 4.3$$

Ion hidrógeno oxalato — Agua — Ion oxalato — Ion hidronio

El ácido oxálico es venenoso y existe en la naturaleza en varias plantas, incluyendo la acedera y la begonia. Se aconseja tener las plantas de ornato fuera del alcance de los niños pequeños, que pudieran tener la tentación de comer las hojas o las cerezas.

La primera constante de ionización de los ácidos dicarboxílicos es mayor que la K_a de sus análogos monocarboxílicos. Una razón es estadística. Hay dos sitios potenciales de ionización, y no uno; la concentración efectiva de grupos carboxilo es entonces el doble. Además, un grupo carboxilo actúa como grupo que retira electrones, para facilitar la disociación del otro. Esto se nota, en particular, cuando los dos grupos carboxilo están separados sólo por unos pocos enlaces. Por ejemplo, los ácidos oxálico y malónico son más fuertes, por varios órdenes de magnitud, que los derivados alquílicos simples del ácido acético. El ácido heptanodioico, en el que los grupos carboxilo están muy separados entre sí, sólo es un poco más fuerte que el ácido acético.

HO_2CCO_2H	$HO_2CCH_2CO_2H$	$HO_2C(CH_2)_5CO_2H$
Ácido oxálico	Ácido malónico	Ácido heptanodioico
$pK_1 = 1.2$	$pK_1 = 2.8$	$pK_1 = 4.3$

19.9 EL ÁCIDO CARBÓNICO

Por un accidente de la historia, el ácido dicarboxílico más simple, el ácido carbónico, $HOC(=O)OH$, ni siquiera se clasifica como compuesto orgánico. Ya que muchos minerales son sales de carbonato, los químicos del siglo XIX clasificaron los carbonatos, bicarbonatos y dióxido de carbono en el reino inorgánico. Si embargo, las propiedades esenciales del ácido carbónico y sus sales se comprenden con facilidad con base en los conocimientos que se tienen de los ácidos carboxílicos.

El ácido carbónico se forma cuando reacciona el dióxido de carbono con agua. Sin embargo, la hidratación del dióxido de carbono está muy lejos de ser completa. Casi todo el dióxido de carbono que se disuelve en el agua existe como dióxido de carbono; sólo 0.3% se convierte en ácido carbónico; este ácido es débil y se ioniza poco, formando el ion bicarbonato.

El nombre sistemático del ion bicarbonato es *hidrógeno carbonato*. Así, el nombre sistemático del bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) es *hidrógeno carbonato de sodio.*

$$:\ddot{O}{=}C{=}\ddot{O}: + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons H\ddot{O}{-}C(=\!O)\!{-}\ddot{O}H$$

Dióxido de carbono — Agua — Ácido carbónico

$$H_2\ddot{O}: + HO{-}C(=O){-}OH \rightleftharpoons H_3O^+ + {}^-:\ddot{O}{-}C(=O){-}\ddot{O}H$$

Agua — Ácido carbónico — Ion hidronio — Ion bicarbonato

La constante de equilibrio de la reacción general se relaciona con una constante de equilibrio aparente K_1 para la ionización del ácido carbónico de acuerdo con la ecuación

$$K_1 = \frac{[H_3O^+][HCO_3^-]}{[CO_2]} = 4.3 \times 10^{-7} \qquad pK_1 = 6.4$$

Estas ecuaciones indican que el proceso inverso, la transferencia de protón de ácidos al bicarbonato para formar dióxido de carbono, será favorable cuando la K_a del ácido sea mayor que 4.3×10^{-7} ($pK_a < 6.4$). Entre los compuestos que contienen carbono, hidrógeno y oxígeno, sólo los ácidos carboxílicos son suficientemente ácidos como para cumplir con este requisito. Se disuelven en bicarbonato de sodio acuoso con desprendimiento de dióxido de carbono. Este comportamiento es la base de una determinación cualitativa de ácidos carboxílicos.

PROBLEMA 19.6

Se mencionó el valor para la "K_1 aparente" del ácido carbónico, como 4.3×10^{-7}, que es la que muestran generalmente los libros de referencia. Se determina midiendo el pH del agua a la que se ha agregado una cantidad conocida de dióxido de carbono. Si se recuerda que sólo 0.3% del dióxido de carbono se convierte en ácido carbónico en el agua, ¿cuál es la "K_1 real" del ácido carbónico?

La *anhidrasa carbónica* es una enzima que cataliza la hidratación del ácido carbónico para formar bicarbonato. La hidratación no catalizada es demasiado lenta para ser eficaz en el transporte del dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones, por lo que los animales han desarrollado catalizadores para acelerar este proceso. Se ha estimado que una molécula de esta enzima puede catalizar la hidratación de 3.6×10^7 moléculas de dióxido de carbono por minuto.

Como en otros ácidos dicarboxílicos, la segunda constante de ionización del ácido carbónico es mucho menor que la primera.

$$^{-}O-C(=O)-O-H + H_2O \rightleftharpoons {}^{-}O-C(=O)-O^{-} + H_3O^+ \qquad pK_2 = 10.2$$

Ion bicarbonato — Agua — Ion carbonato — Ion hidronio

El bicarbonato es un ácido más débil que los ácidos carboxílicos, pero más fuerte que el agua y los alcoholes.

19.10 FUENTES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Muchos ácidos carboxílicos se aislaron por primera vez de fuentes naturales, y se les asignaron nombres comunes de acuerdo con su origen (figura 19.6). El ácido fórmico (*formica*, "hormiga" en latín) se obtuvo destilando hormigas, pero se encuentra también en varios otros insectos. Desde los tiempos antiguos se ha conocido el ácido acético (*acetum*, "vinagre" en latín) que está presente en el vino que se ha vuelto ácido. El ácido butírico (*butyrum*, "mantequilla" en latín) contribuye al olor tanto de la mantequilla rancia como de las cerezas de ginkgo. El ácido láctico (*lac*, "leche" en latín) existe en la leche agria en forma de mezcla racémica, así como en los tejidos musculares como el enantiómero (*S*). El ácido málico (*malum*, "manzana" en latín) existe en las manzanas. El ácido oleico (*oleum*, "aceite" en latín) es la mayor parte del aceite de oliva.

La preparación de los ácidos carboxílicos en gran escala se basa en síntesis químicas. Casi nada de las 3×10^9 lb de ácido acético que se producen en Estados Unidos provienen del vinagre. La mayor parte proviene de la reacción del metanol con monóxido de carbono.

¿Dónde hay ácidos carboxílicos?

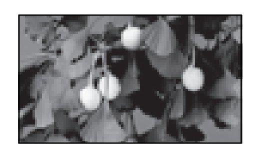


Las hormigas no son los únicos insectos que usan al ácido fórmico como arma. Algunos escarabajos *Galerita* rocían a sus atacantes con una solución del mismo al 80%.

HCO_2H

El etanol se oxida a ácido acético cuando el vino se convierte en vinagre.

CH_3CO_2H



El ácido butanoico y el ácido hexanoico son responsables del desagradable olor de las semillas de ginkgo.

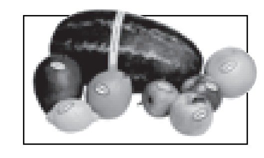
$CH_3CH_2CH_2CO_2H$

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$



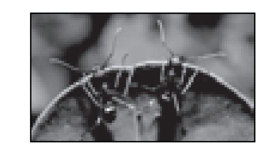
El ácido láctico se forma en los músculos, durante el ejercicio.

$CH_3CH(OH)CO_2H$



Los ácidos málico y cítrico contribuyen al sabor agrio de muchas frutas y verduras.

$HO_2CCH_2CH(OH)CO_2H$ $\qquad$ $HO_2CCH_2C(OH)(CO_2H)CH_2CO_2H$



El ácido oleico se forma durante la descomposición de las hormigas muertas y es una señal química para que otras hormigas las lleven al nido. En un experimento en el que se había cubierto hormigas vivas con ácido oleico, también a éstas se las llevaron.

$CH_3(CH_2)_6CH_2(H)C{=}C(H)CH_2(CH_2)_6CO_2H$ (cis)

FIGURA 19.6 Algunos ácidos carboxílicos de origen natural.

$$\underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} + \underset{\text{Monóxido de carbono}}{CO} \xrightarrow[\text{calor, presión}]{\text{catalizador de cobalto o de rodio}} \underset{\text{Ácido acético}}{CH_3CO_2H}$$

El uso principal del ácido acético es la producción del acetato de vinilo, para pinturas y adhesivos.

El ácido carboxílico que se produce en mayor cantidad es el ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico). En Estados Unidos se producen unas 5×10^9 lb/año, como materia prima para la preparación de fibras de poliéster. En uno de los procesos de importancia, el *p*-xileno se convierte en ácido tereftálico por oxidación con ácido nítrico:

Vea el capítulo 29 para más información sobre polímeros hechos a partir de ácido tereftálico.

$$\underset{p\text{-Xileno}}{H_3C{-}C_6H_4{-}CH_3} \xrightarrow{HNO_3} \underset{\text{Ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico)}}{HO_2C{-}C_6H_4{-}CO_2H}$$

TABLA 19.4 Resumen de reacciones descritas en capítulos anteriores en las que se obtienen ácidos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Oxidación de la cadena lateral de alquilbencenos (sección 11.13) Una cadena lateral de alquilo primario o secundario, en un anillo aromático, se convierte en un grupo carboxilo por reacción con un agente oxidante enérgico, como permanganato de potasio o ácido crómico.	$ArCHR_2 \xrightarrow[K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4]{KMnO_4\ o} ArCO_2H$ Alquilbenceno → Ácido arenocarboxílico 3-Metoxi-4-nitrotolueno $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ KMnO_4,\ HO^-}$ Ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (100%)
Oxidación de alcoholes primarios (sección 15.10) El permanganato de potasio y el ácido crómico convierten los alcoholes primarios en ácidos carboxílicos, pasando por el aldehído correspondiente.	$RCH_2OH \xrightarrow[K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4]{KMnO_4\ o} RCO_2H$ Alcohol primario → Ácido carboxílico $(CH_3)_3CCHC(CH_3)_3$ (con CH_2OH) $\xrightarrow[H_2O,\ H_2SO_4]{H_2CrO_4}$ $(CH_3)_3CCHC(CH_3)_3$ (con CO_2H) 2-*ter*-Butil-3,3-dimetil-1-butanol → Ácido 2-*ter*-butil-3,3-dimetilbutanoico (82%)
Oxidación de aldehídos (sección 17.15) Los aldehídos son especialmente sensibles a la oxidación y se convierten en ácidos carboxílicos mediante varios agentes oxidantes, que incluyen el permanganato de potasio y el ácido crómico.	$RCHO \xrightarrow{\text{agente oxidante}} RCO_2H$ Aldehído → Ácido carboxílico Furano-2-carbaldehído (furfural) $\xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{K_2Cr_2O_7}$ Ácido furano-2-carboxílico (ácido furoico) (75%)

Se reconocerá la oxidación de la cadena lateral del *p*-xileno para formar ácido tereftálico, como una reacción de un tipo que se describió antes (sección 11.13). Más ejemplos de otras reacciones que ya se encontraron antes, y que se pueden aplicar a la síntesis de ácidos carboxílicos, se muestran en la tabla 19.4.

Los ejemplos de esa tabla forman ácidos carboxílicos que tienen la misma cantidad de átomos de carbono que la materia prima. Las reacciones que se describirán en las dos secciones siguientes permiten preparar ácidos carboxílicos aumentando un átomo de carbono a la cadena carbonos, y son de gran valor en síntesis de ácidos carboxílicos en el laboratorio.

19.11 SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS POR CARBOXILACIÓN DE REACTIVOS DE GRIGNARD

Se ha visto cómo los reactivos de Grignard se adicionan al grupo carbonilo en aldehídos, cetonas y ésteres. Los reactivos de Grignard reaccionan en forma muy parecida con el *dióxido de carbono* para formar sales de magnesio de los ácidos carboxílicos. Por acidulación, esas sales de magnesio se convierten en el ácido carboxílico que se desea.

$$\overset{\delta-}{R}-\overset{\delta+}{MgX} + O{=}C{=}O \xrightarrow{\text{éter dietílico}} RCOMgX \xrightarrow{H_3O^+} RCOH$$

Los reactivos de Grignard actúan como un nucleófilo a través del dióxido de carbono — Carboxilato de halomagnesio — Ácido carboxílico

En general, la carboxilación de reactivos de Grignard transforma un halogenuro de alquilo o de arilo en un ácido carboxílico, en el que el esqueleto de carbonos se aumenta un átomo.

$$CH_3CH(Cl)CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } CO_2 \text{ 3. } H_3O^+]{\text{1. Mg, éter dietílico}} CH_3CH(CO_2H)CH_2CH_3$$

2-Clorobutano — Ácido 2-metilbutanoico (76 a 86%)

$$\text{9-Bromo-10-metilfenantreno} \xrightarrow[\text{2. } CO_2 \text{ 3. } H_3O^+]{\text{1. Mg, éter dietílico}} \text{Ácido 10-metilfenantreno-9-carboxílico}$$

9-Bromo-10-metilfenantreno — Ácido 10-metilfenantreno-9-carboxílico (82%)

La principal limitación de este procedimiento es que el halogenuro de alquilo o de arilo no debe contener sustituyentes que sean incompatibles con los reactivos de Grignard, como OH, NH, SH o C═O.

19.12 SÍNTESIS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS POR PREPARACIÓN E HIDRÓLISIS DE NITRILOS

Los halogenuros de alquilo primarios y secundarios se pueden convertir en el ácido carboxílico inmediato superior mediante una secuencia sintética en dos pasos, que implica la preparación e hidrólisis de *nitrilos*. Los nitrilos, llamados también *cianuros de alquilo*, se preparan por sustitución nucleofílica.

$$:\ddot{X}-R \;+\; :\bar{C}{\equiv}N: \xrightarrow{S_N2} RC{\equiv}N \;+\; :\ddot{X}:^-$$

Halogenuro de alquilo primario o secundario — Ion cianuro — Nitrilo (cianuro de alquilo) — Ion halogenuro

La reacción sigue un mecanismo S_N2, y funciona mejor con los halogenuros de alquilo primarios y secundarios. La eliminación es la única reacción que se observa con los halogenuros de alquilo terciarios. No reaccionan los halogenuros de arilo y de vinilo. El sulfóxido de dimetilo es el disolvente preferido para esta reacción, pero también se han usado alcoholes y mezclas de agua y alcoholes.

Una vez introducido el grupo ciano, el nitrilo se somete a hidrólisis. En general, ésta se hace en ácido acuoso y a reflujo.

El mecanismo de la hidrólisis de nitrilos se describirá en la sección 20.17.

$$RC{\equiv}N + 2H_2O + H^+ \xrightarrow{\text{calor}} RCOH + NH_4^+$$

Nitrilo · Agua · Ácido carboxílico · Ion amonio

$$C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow[\text{DMSO}]{\text{NaCN}} C_6H_5CH_2CN \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ H_2SO_4} C_6H_5CH_2COH$$

Cloruro de bencilo · Cianuro de bencilo (92%) · Ácido fenilacético (77%)

Con este método se han preparado ácidos dicarboxílicos a partir de dihalogenuros:

$$BrCH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[H_2O]{\text{NaCN}} NCCH_2CH_2CH_2CN \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ HCl} HOCCH_2CH_2CH_2COH$$

1,3-Dibromopropano · 1,5-Pentanodinitrilo (77 a 86%) · Ácido 1,5-pentanodioico (83 a 85%)

PROBLEMA 19.7

De los dos procedimientos que se acaban de describir: preparación y carboxilación de un reactivo de Grignard, o la formación e hidrólisis de un nitrilo, sólo uno es adecuado para cada una de las siguientes conversiones RX → RCO_2H. Indique en cada caso el procedimiento correcto y especifique por qué el otro ha de fallar.

a) Bromobenceno → ácido benzoico

b) 2-Cloroetanol → ácido 3-hidroxipropanoico

c) Cloruro de *ter*-butilo → ácido 2,2-dimetilpropanoico

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El bromobenceno es un halogenuro de arilo, y no reacciona ante la sustitución nucleofílica por el ion cianuro. La ruta $C_6H_5Br \rightarrow C_6H_5CN \rightarrow C_6H_5CO_2H$ es equivocada porque falla el primer paso. La ruta, pasando por el reactivo de Grignard, es perfectamente satisfactoria y aparece como experimento en varios textos de introducción a la química orgánica.

$$C_6H_5Br \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{\text{Mg}} C_6H_5MgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CO_2} C_6H_5CO_2H$$

Bromobenceno · Bromuro de fenilmagnesio · Ácido benzoico

Recuerde la preparación de las cianohidrinas de la sección 17.7.

Los grupos nitrilo de las cianohidrinas se hidrolizan bajo condiciones parecidas a las de los cianuros de alquilo. La formación de cianohidrinas seguida por hidrólisis es una ruta para la preparación de ácidos α-hidroxicarboxílicos.

$$CH_3CCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaCN} CH_3C(OH)(CN)CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ HCl} CH_3C(OH)(CO_2H)CH_2CH_2CH_3$$

2-Pentanona · Cianohidrina de la 2-pentanona · Ácido 2-hidroxi-2-metilpentanoico (60% a partir de la 2-pentanona)

19.13 REACCIONES DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: REPASO Y PERSPECTIVA

La propiedad química más sobresaliente de los ácidos carboxílicos es su acidez, y ya se ha examinado. En capítulos anteriores se han encontrado tres reacciones de los ácidos carboxílicos: su conversión en cloruros de acilo, su reducción y su esterificación, y se repasan en la tabla 19.5. La esterificación de los ácidos carboxílicos, catalizada por ácidos, es una de las reacciones fundamentales de la química orgánica, y esta parte del capítulo comienza con un examen del mecanismo por el cual sucede. Después, en las secciones 19.16 y 19.17, se describirán dos nuevas reacciones de los ácidos carboxílicos, de gran valor en síntesis orgánicas.

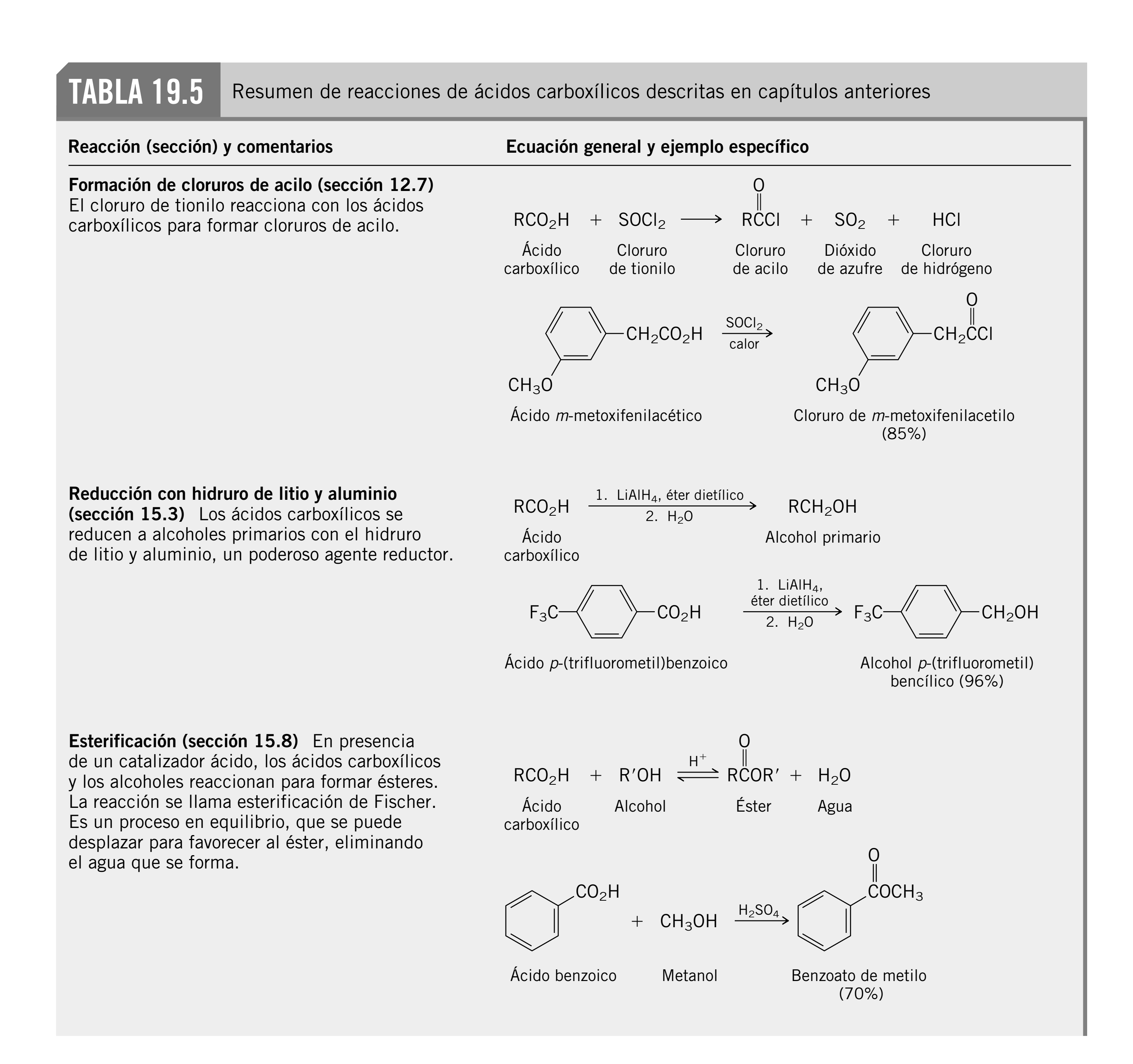


TABLA 19.5 Resumen de reacciones de ácidos carboxílicos descritas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Formación de cloruros de acilo (sección 12.7) El cloruro de tionilo reacciona con los ácidos carboxílicos para formar cloruros de acilo.	$RCO_2H + SOCl_2 \longrightarrow RCCl(=O) + SO_2 + HCl$ Ácido carboxílico; Cloruro de tionilo; Cloruro de acilo; Dióxido de azufre; Cloruro de hidrógeno Ácido *m*-metoxifenilacético $\xrightarrow[\text{calor}]{SOCl_2}$ Cloruro de *m*-metoxifenilacetilo (85%)
Reducción con hidruro de litio y aluminio (sección 15.3) Los ácidos carboxílicos se reducen a alcoholes primarios con el hidruro de litio y aluminio, un poderoso agente reductor.	$RCO_2H \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} RCH_2OH$ Ácido carboxílico; Alcohol primario Ácido *p*-(trifluorometil)benzoico $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}}$ Alcohol *p*-(trifluorometil)bencílico (96%)
Esterificación (sección 15.8) En presencia de un catalizador ácido, los ácidos carboxílicos y los alcoholes reaccionan para formar ésteres. La reacción se llama esterificación de Fischer. Es un proceso en equilibrio, que se puede desplazar para favorecer al éster, eliminando el agua que se forma.	$RCO_2H + R'OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} RCOR'(=O) + H_2O$ Ácido carboxílico; Alcohol; Éster; Agua Ácido benzoico + CH_3OH (Metanol) $\xrightarrow{H_2SO_4}$ Benzoato de metilo (70%)

19.14 MECANISMO DE LA ESTERIFICACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDOS

Un asunto importante acerca del mecanismo de la esterificación catalizada por ácidos tiene relación con el origen del oxígeno del alcoxi. Por ejemplo, el oxígeno del metoxi en el benzoato de metilo ¿viene del metanol, o se deriva del ácido benzoico?

$C_6H_5C(=O)OCH_3$ — ¿Es éste el oxígeno presente originalmente en el ácido benzoico, o es el oxígeno del metanol?

Irving Roberts y Harold C. Urey, de la Universidad de Columbia, proporcionaron una respuesta definitiva en 1938. Prepararon metanol que había sido enriquecido en el isótopo de oxígeno con masa 18. Cuando se esterificó esta muestra de metanol con ácido benzoico, el benzoato de metilo producido contenía todo el marcador de ^{18}O que había originalmente en el metanol.

En esta ecuación el O destacado en negritas indica al oxígeno enriquecido con su isótopo de masa 18; el análisis del enriquecimiento isotópico se hizo por espectrometría de masas.

$$\underset{\text{Ácido benzoico}}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} + \underset{\text{Metanol enriquecido con } ^{18}O}{CH_3OH} \xrightarrow{H^+} \underset{\text{Benzoato de metilo enriquecido con } ^{18}O}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

Los resultados del experimento de Roberts-Urey indican que el enlace C—O del alcohol se conserva durante la esterificación. El oxígeno que se pierde en forma de molécula de agua debe provenir del ácido carboxílico.

El mecanismo 19.1 es consistente con estos hechos. Los seis pasos se comprenden mejor como una combinación de dos etapas distintas. La *formación* de un **intermediario tetraédrico** caracteriza la primera etapa (pasos 1 a 3), y la *disociación* de éste caracteriza a la segunda (pasos 4 a 6).

$$\underset{\text{Ácido benzoico}}{C_6H_5C(=O)OH} + \underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} \underset{H^+}{\overset{\text{pasos 1 a 3}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Intermediario tetraédrico}}{C_6H_5C(OH)_2{-}OCH_3} \underset{H^+}{\overset{\text{pasos 4 a 6}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Benzoato de metilo}}{C_6H_5C(=O)OCH_3} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

La especie que vincula las dos etapas se llama *intermediario tetraédrico* porque la hibridación en el carbono ha cambiado de sp^2 en el ácido carboxílico a sp^3 en el intermediario, antes de regresar a sp^2 en el éster como producto. *El intermediario tetraédrico se forma por la adición nucleofílica de un alcohol a un ácido carboxílico*, *y es análogo al hemiacetal que se forma por la adición nucleofílica de un alcohol a un aldehído o una cetona*. Los tres pasos que llevan al intermediario tetraédrico de la primera etapa de la esterificación son análogos a los del mecanismo de la adición nucleofílica catalizada por ácidos, de un alcohol a un aldehído o una cetona (sección 17.8). El intermediario tetraédrico no se puede aislar. Es inestable bajo las condiciones de su formación y sufre deshidratación catalizada por ácidos para formar el éster.

Observe que el oxígeno del metanol se incorpora al benzoato de metilo producido, de acuerdo con el mecanismo 19.1, como indican los resultados del experimento de Roberts-Urey.

También observe que el oxígeno carbonílico del ácido carboxílico se protona en el primer paso, y no el oxígeno del hidroxilo. La especie que se forma por la protonación del oxígeno

MECANISMO 19.1 Esterificación del ácido benzoico con metanol, catalizada por ácidos

Reacción general:

$$C_6H_5C(=O)OH + CH_3OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons} C_6H_5C(=O)OCH_3 + H_2O$$

Ácido benzoico — Metanol — Benzoato de metilo — Agua

Paso 1: El ácido carboxílico es protonado en su oxígeno carbonílico. El donador de protones indicado en la ecuación de este paso es un ion alquiloxonio formado por la transferencia de un protón, del catalizador ácido al alcohol.

$$C_6H_5C(=O)OH + H{-}\overset{+}{O}(H)CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)OH + CH_3OH$$

Ácido benzoico — Ion metiloxonio — Ácido conjugado del ácido benzoico — Metanol

Paso 2: La protonación del ácido carboxílico aumenta el carácter positivo de su grupo carbonilo. Una molécula del alcohol actúa como nucleófilo y ataca al carbono carbonílico.

$$C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)OH + CH_3OH \rightleftharpoons C_6H_5C(OH)_2{-}\overset{+}{O}(H)CH_3$$

Ácido conjugado del ácido benzoico — Metanol — Forma protonada del intermediario tetraédrico

Paso 3: El ion oxonio formado en el paso 2 pierde un protón para formar el intermediario tetraédrico en su forma neutra. Este paso concluye la primera etapa del mecanismo.

$$C_6H_5C(OH)_2{-}\overset{+}{O}(H)CH_3 + CH_3OH \rightleftharpoons C_6H_5C(OH)_2{-}OCH_3 + H{-}\overset{+}{O}(H)CH_3$$

Forma protonada del intermediario tetraédrico — Metanol — Intermediario tetraédrico — Ion metiloxonio

(continúa)

MECANISMO 19.1 Esterificación del ácido benzoico con metanol, catalizada por ácidos (*continuación*)

Paso 4: La segunda etapa comienza con la protonación del intermediario tetraédrico en el oxígeno de uno de sus hidroxilos.

$$C_6H_5C(OH)_2OCH_3 + H\overset{+}{O}(CH_3)H \rightleftharpoons C_6H_5C(OH)(\overset{+}{O}H_2)OCH_3 + CH_3OH$$

Intermediario tetraédrico — Ion metiloxonio — Intermediario tetraédrico protonado en el grupo hidroxilo — Metanol

Paso 5: Este intermediario pierde una molécula de agua para llegar a la forma protonada del éster.

$$C_6H_5C(OH)(\overset{+}{O}H_2)OCH_3 \rightleftharpoons C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)OCH_3 + H_2O$$

Intermediario tetraédrico protonado en el grupo hidroxilo — Ácido conjugado del benzoato de metilo — Agua

Paso 6: La desprotonación de la especie formada en el paso 5 produce la forma neutra del éster.

$$C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)OCH_3 + CH_3OH \rightleftharpoons C_6H_5C(=O)OCH_3 + H\overset{+}{O}(CH_3)H$$

Ácido conjugado del benzoato de metilo — Metanol — Benzoato de metilo — Ion metiloxonio

carbonílico es más estable, porque está estabilizada por deslocalización electrónica. La carga positiva se comparte por igual entre ambos oxígenos.

$$C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)OH \longleftrightarrow C_6H_5C(OH)=\overset{+}{O}H$$

Deslocalización electrónica en el carbonilo protonado del ácido benzoico

Por otro lado, la protonación del oxígeno del hidroxilo forma un catión menos estable:

$$C_6H_5C(=O)\overset{+}{O}H_2$$

Carga positiva localizada en el hidroxilo protonado del ácido benzoico

La carga positiva en este catión no puede compartirse entre los dos oxígenos: está localizada en uno de ellos. Debido a que la protonación del oxígeno carbonílico produce un catión más estable, preferentemente se forma ese catión.

PROBLEMA 19.8

Cuando se deja reposar ácido benzoico en agua enriquecida con ^{18}O, el marcador isotópico se incorpora al ácido benzoico. Esta reacción es catalizada por ácidos. Sugiera una explicación de esta observación.

En el próximo capítulo se volverán a ver los tres elementos del mecanismo que se acaban de describir, como parte del tema general que une a la química de los derivados de ácidos carboxílicos. Esos elementos son:

1. Activación del grupo carbonilo por la protonación del oxígeno carbonílico.
2. Adición nucleofílica al carbonilo protonado para formar un intermediario tetraédrico.
3. Eliminación en el intermediario tetraédrico para restaurar el grupo carbonilo.

Esta secuencia es un patrón de mecanismo fundamental de la química orgánica.

19.15 FORMACIÓN INTRAMOLECULAR DE ÉSTERES: LACTONAS

Los hidroxiácidos son compuestos que contienen, a la vez, una función hidroxilo y un ácido carboxílico, y tienen la capacidad de formar ésteres cíclicos llamados *lactonas*. Esta esterificación intramolecular sucede en forma espontánea, cuando el anillo que se forma tiene cinco o seis miembros. Las lactonas que contienen un éster cíclico de cinco miembros se llaman **γ-lactonas**; sus análogos con seis miembros se llaman **δ-lactonas**.

$$HOCH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \longrightarrow \text{(4-butanólido)} + H_2O$$

Ácido 4-hidroxibutanoico — 4-Butanólido — Agua

$$HOCH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \longrightarrow \text{(5-pentanólido)} + H_2O$$

Ácido 5-hidroxipentanoico — 5-Pentanólido — Agua

Los nombres de las lactonas se asignan eliminando la palabra "ácido", y sustituyendo la terminación *-oico* del ácido carboxílico precursor por la terminación *-ólido*, y se identifica con un número el carbono oxigenado. Este sistema se ilustra en las ecuaciones anteriores. Tanto el 4-butanólido como el 5-pentanólido se conocen más por sus nombres comunes, γ-butirolactona y δ-valerolactona, respectivamente; las reglas de la IUPAC permiten esos dos nombres comunes.

Las reacciones que se esperan al obtener hidroxiácidos, con frecuencia forman las lactonas derivadas, si se puede formar un anillo de cinco o seis miembros.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaBH_4} \text{(5-hexanólido, } H_3C\text{)} \quad \text{vía} \quad CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Ácido 5-oxohexanoico — 5-Hexanólido (78%) — Ácido 5-hidroxihexanoico

Muchos productos naturales son lactonas, y no es raro ver ejemplos en los que el tamaño del anillo es bastante grande. En la figura 19.7 se muestran algunas lactonas naturales. Los *antibióticos macrólidos*, de los que la eritromicina es un ejemplo, son lactonas macrocíclicas (con anillos grandes). El anillo de lactona de la eritromicina tiene 14 miembros.

FIGURA 19.7 Algunas de las lactonas de origen natural.

Mevalonolactona

(intermediario en la biosíntesis de terpenos y esteroides)

Vernolepina

(una sustancia inhibidora de tumores, que contiene una γ-lactona y una δ-lactona en su estructura tricílica)

15-Pentadecanólido

(almizcle que se encuentra en el perejil, y se usa en perfumería)

Eritromicina (R y R′ son unidades de carbohidratos)

(un macrólido antibiótico; la producción del fármaco se hace mediante un proceso de fermentación, pero se ha logrado la síntesis de esta compleja sustancia en el laboratorio)

PROBLEMA 19.9

Escriba la estructura del hidroxiácido correspondiente a cada una de las lactonas siguientes. En la figura 19.7 se ve la estructura de cada lactona.

a) Mevalonolactona

b) Pentadecanólido

c) Vernolepina

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El oxígeno del anillo de la lactona se deriva del grupo OH del hidroxiácido. Para identificar ese hidroxiácido se desconecta el enlace O—C(O) de la lactona.

$HOCH_2CH_2C(CH_3)(OH)CH_2COOH$

Mevalonolactona (se desconecta el enlace indicado) Ácido mevalónico

Las lactonas con anillos de tres o cuatro miembros (α-lactonas y β-lactonas) son muy reactivas y es difícil aislarlas. Por lo general, se requieren métodos especiales para la síntesis en el laboratorio de lactonas con anillos pequeños, y también de las que tienen anillos con más de seis miembros.

El compuesto *anisatina* es un ejemplo de una β-lactona de origen natural. Su aislamiento y la determinación de su estructura se describieron en la revista *Tetrahedron Letters* (1982), p. 5111.

19.16 HALOGENACIÓN α DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: LA REACCIÓN DE HELL-VOLHARD-ZELINSKY

La *esterificación* de los ácidos carboxílicos tiene como paso clave la adición nucleofílica al grupo carbonilo. En este aspecto, el grupo carbonilo de un ácido carboxílico se asemeja al de un aldehído o al de una cetona. Los ácidos carboxílicos ¿se parecerán en otros aspectos a los aldehídos y a las cetonas? Por ejemplo, ¿forman *enoles* y se pueden halogenar en su átomo de carbono α a través de un enol, en la forma en que se hace con los aldehídos y las cetonas?

El contenido enólico de un ácido carboxílico es mucho menor que el de un aldehído o una cetona, y para introducir un halógeno como sustituyente en el átomo de carbono α se requiere de distintas condiciones de reacción. La bromación es la reacción que se hace con más frecuencia, y el procedimiento implica el tratamiento del ácido carboxílico con bromo, en presencia de una pequeña cantidad de tricloruro de fósforo como catalizador.

$$R_2C(H)CO_2H + Br_2 \xrightarrow{PCl_3} R_2C(Br)CO_2H + HBr$$

Ácido carboxílico — Bromo — Ácido α-bromocarboxílico — Bromuro de hidrógeno

$$C_6H_5CH_2COH(=O) \xrightarrow[\text{benceno, 80°C}]{Br_2,\ PCl_3} C_6H_5CH(Br)COH(=O)$$

Ácido fenilacético — Ácido 2-bromo-2-fenilacético (60 a 62%)

A este método de bromación α de los ácidos carboxílicos se le llama **reacción de Hell-Volhard-Zelinsky**. Esta reacción a veces se lleva a cabo con pequeñas cantidades de fósforo, en lugar de tricloruro de fósforo. El fósforo reacciona con el bromo formando tribromuro de fósforo, que es el catalizador activo bajo estas condiciones.

La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky es de gran valor en síntesis, porque el halógeno α se puede desplazar por sustitución nucleofílica:

$$CH_3CH_2CH_2CO_2H \xrightarrow[P]{Br_2} CH_3CH_2CH(Br)CO_2H \xrightarrow[H_2O,\ \text{calor}]{K_2CO_3} CH_3CH_2CH(OH)CO_2H$$

Ácido butanoico — Ácido 2-bromobutanoico — Ácido 2-hidroxibutanoico (69%)

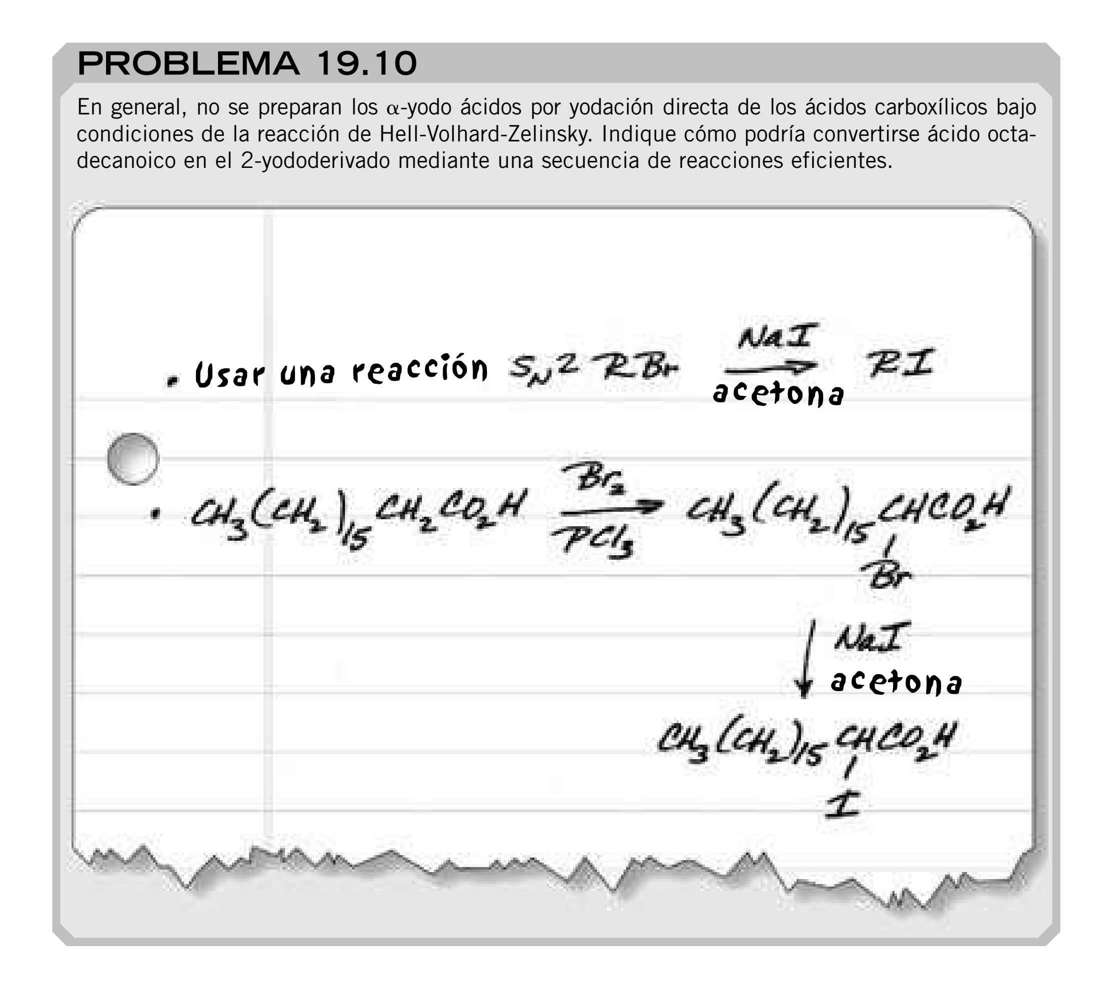
Un método estándar para preparar un α-aminoácido usa ácidos α-bromocarboxílicos como sustrato y amoniaco acuoso como nucleófilo:

$$(CH_3)_2CHCH_2CO_2H \xrightarrow[PCl_3]{Br_2} (CH_3)_2CHCH(Br)CO_2H \xrightarrow[H_2O]{NH_3} (CH_3)_2CHCH(NH_2)CO_2H$$

Ácido 3-metilbutanoico — Ácido 2-bromo-3-metilbutanoico (88%) — Ácido 2-amino-3-metilbutanoico (48%)

PROBLEMA 19.10

En general, no se preparan los α-yodo ácidos por yodación directa de los ácidos carboxílicos bajo condiciones de la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky. Indique cómo podría convertirse ácido octadecanoico en el 2-yododerivado mediante una secuencia de reacciones eficientes.



19.17 DESCARBOXILACIÓN DEL ÁCIDO MALÓNICO Y COMPUESTOS RELACIONADOS

La pérdida de una molécula de dióxido de carbono en un ácido carboxílico se llama **descarboxilación**.

$$RCO_2H \longrightarrow RH + CO_2$$

Ácido carboxílico — Alcano — Dióxido de carbono

La descarboxilación de ácidos carboxílicos simples tiene lugar con gran dificultad y pocas veces se observa.

Los compuestos que sufren la descarboxilación térmica con facilidad comprenden los relacionados con el ácido malónico. Al calentarlo por arriba de su punto de fusión, el ácido malónico se convierte en ácido acético y dióxido de carbono.

$$HO_2CCH_2CO_2H \xrightarrow{150°C} CH_3CO_2H + CO_2$$

Ácido malónico (ácido propanodioico) — Ácido acético (ácido etanoico) — Dióxido de carbono

Es importante reconocer que sólo se pierde un grupo carboxilo en este proceso, mientras que el segundo se conserva. Un mecanismo donde se reconoce la ayuda que proporciona un grupo carboxilo a la salida del otro se representa con la ecuación

$$HOC(=O)CH_2C(=O)OH \xrightarrow{\text{lenta}} O{=}C{=}O + HO(OH)C{=}CH_2 \xrightarrow{\text{rápida}} HOCCH_3 \ (\text{con } C{=}O)$$

Dióxido de carbono — Forma enólica del ácido acético — Ácido acético

El estado de transición implica el oxígeno carbonílico de un grupo carboxilo, el que se mantiene atrás, que actúa como aceptor de protones del grupo hidroxilo del carboxilo que se pierde. La ruptura del enlace carbono-carbono conduce a la forma enólica del ácido acético, junto con una molécula de dióxido de carbono.

Estado de transición en la descarboxilación térmica del ácido malónico

El intermediario enólico se tautomeriza a continuación y forma ácido acético.

Los protones unidos a C-2 del ácido malónico no intervienen en forma directa en el proceso, por lo que pueden sustituirse por otros grupos sin afectar la facilidad de la descarboxilación. Los análogos del ácido malónico sustituido en C-2 sufren la descarboxilación térmica eficiente.

$$\text{Ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico} \xrightarrow{185°C} \text{Ácido ciclobutanocarboxílico (74\%)} + CO_2$$

Ácido 1,1-ciclobutanodicarboxílico — Ácido ciclobutanocarboxílico (74%) — Dióxido de carbono

$$\text{(2-ciclopentenil)}-CH(CO_2H)_2 \xrightarrow{150 \text{ a } 160°C} \text{(2-ciclopentenil)}-CH_2CO_2H + CO_2$$

Ácido 2-(2-ciclopentenil)malónico — Ácido (2-ciclopentenil) acético (96 a 99%) — Dióxido de carbono

PROBLEMA 19.11

¿Cuál será el producto aislado después de la descarboxilación térmica de cada una de las siguientes sustancias? Use flechas curvas para representar los cambios en los enlaces que suceden en el estado de transición.

a) $(CH_3)_2C(CO_2H)_2$

b) $CH_3(CH_2)_6CHCO_2H$ (con CO_2H en CH)

c) $C_6H_5-C(CO_2H)_2CH_3$ (fenil–CCO_2H con CO_2H y CH_3)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La descarboxilación térmica de los derivados del ácido malónico causa el reemplazo de uno de los grupos carbonilo por un hidrógeno.

$$(CH_3)_2C(CO_2H)_2 \xrightarrow{\text{calor}} (CH_3)_2CHCO_2H + CO_2$$

Ácido 2,2-dimetilmalónico — Ácido 2-metilpropanoico — Dióxido de carbono

El estado de transición incorpora un arreglo cíclico de seis átomos:

Ácido 2,2-dimetilmalónico → Forma enólica del ácido 2-metilpropanoico + Dióxido de carbono ($O=C=O$)

El proceso se completa con la tautomería de la forma enólica para formar ácido 2-metilpropanoico.

La descarboxilación térmica de los derivados del ácido malónico es el último paso de una síntesis de ácidos carboxílicos, en varios pasos, llamada *síntesis del éster malónico*. Este método de síntesis se describirá en la sección 21.8.

Observe que el grupo carboxilo que se queda después de la descarboxilación del ácido malónico tiene una función hidroxilo que no interviene directamente en el proceso. Los compuestos que tienen sustituyentes distintos de los grupos hidroxilo en esta posición sufren una descarboxilación análoga.

Cambios en los enlaces durante la descarboxilación del ácido malónico

Cambios en los enlaces durante la descarboxilación de un β-cetoácido

Los compuestos que con más frecuencia sufren esta reacción son los β-cetoácidos, esto es, ácidos carboxílicos en los que el carbono β es una función carbonilo. La descarboxilación de los β-cetoácidos conduce a cetonas.

$$RCCH_2CO_2H \xrightarrow{\text{calor}} CO_2 + RC(OH){=}CH_2 \xrightarrow{\text{rápida}} RCCH_3$$

β-cetoácido — Dióxido de carbono — Forma enólica de la cetona — Cetona

$$CH_3COC(CH_3)_2CO_2H \xrightarrow{\text{calor}} CH_3COCH(CH_3)_2 + CO_2$$

Ácido 2,2-dimetilacetoacético — 3-Metil-2-butanona — Dióxido de carbono

PROBLEMA 19.12

Muestre los cambios de los enlaces que suceden en la descarboxilación térmica de las siguientes sustancias, y escriba la estructura del producto intermediario.

a) Ácido benzoilacético

b) Ácido 2,2-dimetilacetoacético

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Por analogía con la descarboxilación térmica del ácido malónico, se representará de la forma siguiente la reacción correspondiente del ácido benzoilacético:

$C_6H_5COCH_2CO_2H \longrightarrow C_6H_5C(OH){=}CH_2 + O{=}C{=}O$

Ácido benzoilacético — Forma enólica de la acetofenona — Dióxido de carbono

La acetofenona es el producto aislado: se forma con su enol por transferencia del protón.

La descarboxilación térmica de los β-cetoácidos es el último paso en una síntesis de cetonas llamada *síntesis del éster acetoacético*, que se describirá en la sección 21.7.

19.18 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Infrarrojo: Las bandas más características de los espectros de IR de los ácidos carboxílicos son las de los grupos hidroxilo y carbonilo. Como se ve en el espectro de IR del ácido 4-fenilbutanoico (figura 19.8), las frecuencias de alargamiento del O—H y del C—H se traslapan y producen una absorción ancha en la región de 3 500 a 2 500 cm^{-1}. El grupo carbonilo causa una banda intensa por el alargamiento de C═O a 1 700 cm^{-1}.

RMN de ^1H: El protón del hidroxilo de un grupo CO_2H es, por lo general, el menos protegido de todos los protones en un espectro de RMN, y aparece a 10 a 12 ppm a campo más bajo del tetrametilsilano, con frecuencia en forma de una señal ancha. La figura 19.9 ilustra lo anterior para el ácido 4-fenilbutanoico. Como sucede con otros protones de hidroxilos, el protón de un grupo carboxilo se puede identificar agregando D_2O a la muestra. El intercambio hidrógeno-deuterio convierte al $—CO_2H$ en $—CO_2D$, y desaparece la señal correspondiente al grupo carboxilo.

RMN de ^{13}C: Al igual que otros grupos carbonilo, el carbono del grupo $—CO_2H$ de un ácido carboxílico está fuertemente desprotegido (δ 160 a 185), pero no tanto como el de un aldehído o una cetona (δ 190 a 215).

UV-VIS: En ausencia de otros cromóforos adicionales, los ácidos carboxílicos absorben a una longitud de onda (210 nm) que no es muy útil para fines de diagnóstico.

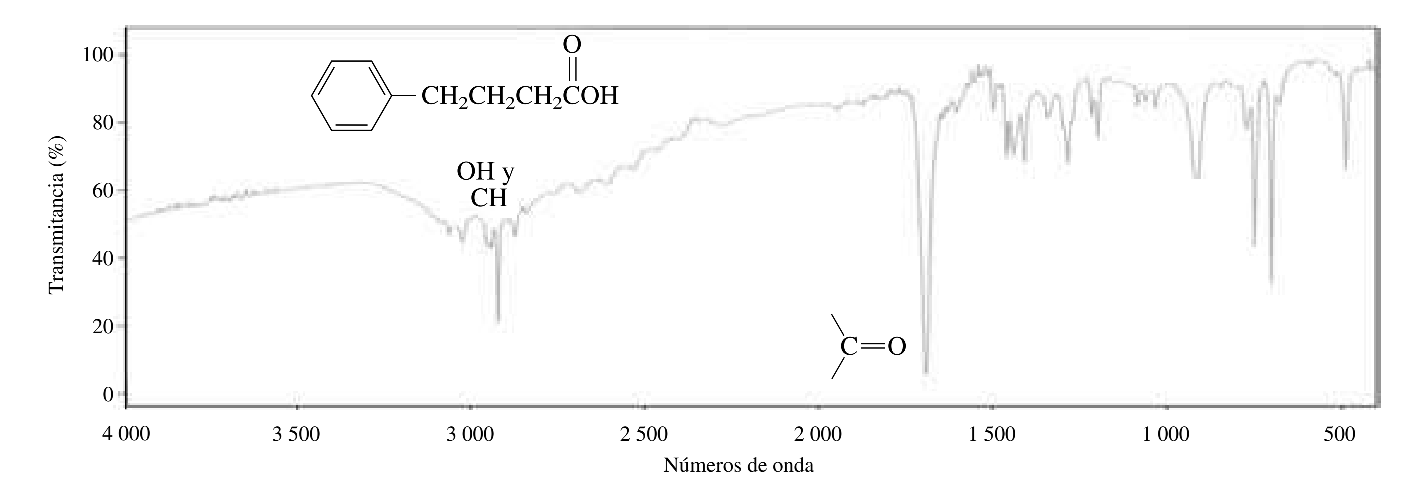


FIGURA 19.8 Espectro de IR del ácido 4-fenilbutanoico.

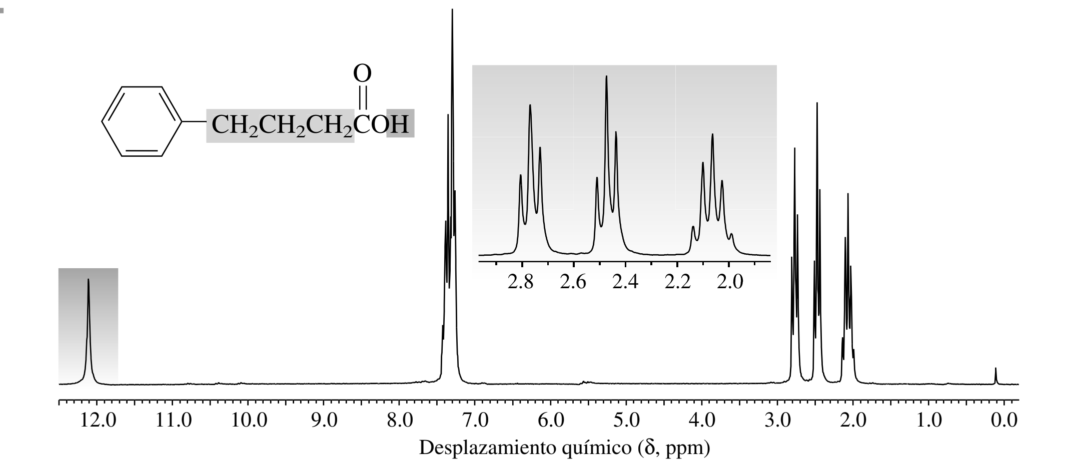


FIGURA 19.9 Espectro de RMN de ^1H del ácido 4-fenilbutanoico a 200 MHz. La señal para el protón del grupo CO_2H está en δ 12.

Espectrometría de masas: Además del pico del ion molecular, que por lo general es fácil de determinar, los ácidos carboxílicos alifáticos sufren diversos procesos de fragmentación. La fragmentación dominante en los ácidos aromáticos corresponde a la pérdida de OH y después a la pérdida de CO.

$$\mathrm{Ar{-}C({=}\ddot{O}{:}){-}\ddot{O}H} \xrightarrow{e^-} \underset{M^+}{\mathrm{Ar{-}C({=}\overset{+}{O}{:}){-}\ddot{O}H}} \xrightarrow{-\mathrm{H\ddot{O}\cdot}} \underset{[M-17]^+}{\mathrm{Ar{-}C{\equiv}\overset{+}{O}{:}}} \xrightarrow{-\mathrm{CO}} \underset{[M-(17+28)]^+}{\mathrm{Ar^+}}$$

19.19 RESUMEN

Sección 19.1 Los ácidos carboxílicos toman sus nombres del alcano que contiene la misma cantidad de carbonos que la cadena continua más larga que contiene al grupo $—CO_2H$. Se menciona la palabra *ácido*, y la terminación *-o* se sustituye por *-oico*. La numeración comienza en el carbono del grupo $—CO_2H$.

3-Etilhexano   Ácido 4-etilhexanoico

Sección 19.2 Al igual que el grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas, el carbono en la unidad C═O de un ácido carboxílico tiene hibridación sp^2. En comparación con el grupo carbonilo de un aldehído o una cetona, la unidad C═O de un ácido carboxílico presenta una estabilización adicional como consecuencia del grupo OH que tiene unido.

$$\mathrm{R{-}C({=}\ddot{O}{:}){-}\ddot{O}{-}H} \longleftrightarrow \mathrm{R{-}\overset{+}{C}({-}{:}\ddot{O}{:}^-){-}\ddot{O}{-}H} \longleftrightarrow \mathrm{R{-}C({-}{:}\ddot{O}{:}^-){=}\overset{+}{\ddot{O}}{-}H}$$

Sección 19.3 Los puentes de hidrógeno en los ácidos carboxílicos aumentan sus puntos de fusión y de ebullición respecto a los de los alcanos, alcoholes, aldehídos y cetonas de constitución análoga.

Sección 19.4 Los ácidos carboxílicos son ácidos débiles y, en ausencia de sustituyentes que atraen electrones, sus valores de pK_a son aproximadamente 5. Los ácidos carboxí-

licos son ácidos mucho más fuertes que los alcoholes, por la capacidad del grupo carbonilo para atraer electrones (efecto inductivo) y por su capacidad para deslocalizar la carga negativa en el anión carboxilato (efecto de resonancia).

$$RC(=O)OH \underset{H^+}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} \left[R-C(=\ddot{O}:)-\ddot{O}:^- \longleftrightarrow R-C(-\ddot{O}:^-)=\ddot{O}: \right]$$

Ácido carboxílico

Descripción de la resonancia para la deslocalización electrónica en el anión carboxilato

Sección 19.5 Aunque los ácidos carboxílicos se disocian sólo en un grado pequeño en agua, se desprotonan casi por completo en solución básica.

$$C_6H_5COH(=O) + CO_3^{2-} \longrightarrow C_6H_5CO^-(=O) + HCO_3^-$$

Ácido benzoico $pK_a = 4.2$ (ácido más fuerte) — Ion carbonato — Ion benzoato — Ion hidrógeno carbonato $pK_a = 10.2$ (ácido más débil)

Secciones 19.6 a 19.7 Los sustituyentes electronegativos, en especial los que están a pocos enlaces del grupo carboxilo, aumentan la acidez de los ácidos carboxílicos.

CF_3CO_2H — Ácido trifluoroacético, $pK_a = 0.2$

2,4,6-$(O_2N)_3C_6H_2CO_2H$ — Ácido 2,4,6-trinitrobenzoico, $pK_a = 0.6$

Sección 19.8 Los ácidos dicarboxílicos tienen distintos valores de pK_a para su primera y segunda ionización.

Sección 19.9 El dióxido de carbono y el ácido carbónico están en equilibrio en agua. El principal componente es el dióxido de carbono.

$$O{=}C{=}O + H_2O \underset{99.7\%}{\overset{0.3\%}{\rightleftharpoons}} HO-C(=O)-OH$$

Sección 19.10 Se pueden usar varias de las reacciones presentadas en los capítulos anteriores para preparar ácidos carboxílicos (vea la tabla 19.4).

Sección 19.11 Se pueden preparar ácidos carboxílicos por la reacción de Grignard, con dióxido de carbono.

$$\text{4-Bromociclopenteno} \xrightarrow[\text{2. } CO_2 \text{ 3. } H_3O^+]{\text{1. Mg, éter dietílico}} \text{Ácido ciclopenteno-4-carboxílico (66\%)}$$

4-Bromociclopenteno — Ácido ciclopenteno-4-carboxílico (66%)

Sección 19.12 Los nitrilos, que se pueden preparar a partir de halogenuros de alquilo primarios y secundarios, por sustitución nucleofílica con ion cianuro, se pueden convertir en ácidos carboxílicos por hidrólisis.

$$C_6H_5CH(CN)CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ H_2SO_4} C_6H_5CH(CO_2H)CH_2CH_2CH_3$$

2-Fenilpentanonitrilo → Ácido 2-fenilpentanoico (52%)

Igualmente, el grupo ciano de una cianohidrina se puede hidrolizar a $—CO_2H$.

Sección 19.13 Las reacciones de los ácidos carboxílicos, sus conversiones en cloruros de acilo, alcoholes primarios y ésteres se presentaron ya en los capítulos anteriores, y se repasaron en la tabla 19.5.

Sección 19.14 El mecanismo de esterificación catalizada por ácidos implica algunas características fundamentales en la química de los ácidos carboxílicos y sus derivados.

$$RC(=O)OH \underset{}{\overset{R'\overset{+}{O}H_2}{\rightleftharpoons}} RC(=\overset{+}{O}H)OH \overset{R'OH}{\rightleftharpoons} RC(OH)_2—\overset{+}{O}(R')H \rightleftharpoons \boxed{RC(OH)_2—OR'}$$

$$\boxed{RC(OH)_2—OR'} \rightleftharpoons RC(OH)(OR')—\overset{+}{O}H_2 \overset{-H_2O}{\rightleftharpoons} RC(=\overset{+}{O}—H)OR' \rightleftharpoons RC(=O)OR'$$

La protonación del oxígeno carbonílico activa al grupo carbonilo hacia la adición nucleofílica. La adición de un alcohol forma un intermediario tetraédrico (dentro del cuadro, en la ecuación anterior), que tiene la capacidad de regresar a los reactivos, o de sufrir deshidratación y formar un éster.

Sección 19.15 Puede presentarse una esterificación intramolecular cuando una molécula contiene tanto un grupo hidroxilo como uno carboxilo. A los ésteres cíclicos se les llama *lactonas* y son más estables cuando el anillo tiene cinco o seis miembros.

$$CH_3CH(OH)CH_2CH(CH_3)CO_2H \longrightarrow \text{lactona}$$

Ácido 4-hidroxi-2-metilpentanoico → 2-Metil-4-pentanólido

Sección 19.16 La halogenación del carbono α de los ácidos carboxílicos se puede lograr con la *reacción de Hell-Volhard-Zelinsky*. Un ácido se trata con cloro o bromo en presencia de cantidades catalíticas de fósforo o de un trihalogenuro de fósforo:

$$R_2CHCO_2H + X_2 \xrightarrow{P \text{ o } PX_3} R_2C(X)CO_2H + H—X$$

Ácido carboxílico; Halógeno; α-Haloácido

Esta reacción es valiosa en síntesis, porque los ácidos α-halogenados son sustratos reactivos en reacciones de sustitución nucleofílica.

Sección 19.17 Los ácidos 1,1-dicarboxílicos (ácidos malónicos) y los β-cetoácidos sufren descarboxilación térmica por un mecanismo en el que un grupo β-carbonilo ayuda a la salida de dióxido de carbono.

$$XC(=O)CR_2C(=O)O{-}H \xrightarrow{-CO_2} X(HO)C{=}CR_2 \longrightarrow XC(=O)CHR_2$$

X = OH: derivado del ácido malónico
X = alquilo o arilo: β-cetoácido

Forma enólica del producto

X = OH: ácido carboxílico
X = alquilo o arilo: cetona

Sección 19.18 Los ácidos carboxílicos se identifican fácilmente por la presencia de fuertes absorciones de IR a 1 700 cm^{-1} (C═O) y entre 2 500 y 3 500 cm^{-1} (OH); también por una señal de RMN de ^1H del protón del hidroxilo a δ 10 a 12 y por una señal de ^{13}C del carbono carbonílico cercana a δ 180.

PROBLEMAS

19.13 Muchos ácidos carboxílicos se conocen más por sus nombres comunes que por sus nombres sistemáticos. Algunos de ellos se muestran a continuación. Escriba una fórmula estructural para cada uno, con base en su nombre sistemático.

a) Ácido 2-hidroxipropanoico (mejor conocido como *ácido láctico*; se encuentra en la leche agria y se forma en los músculos cuando se ejercitan).

b) Ácido 2-fenil-2-hidroxietanoico (llamado también *ácido mandélico*; se obtiene a partir de ciruelas, chabacanos y otras frutas).

c) Ácido tetradecanoico (llamado también *ácido mirístico*; se puede obtener de diversas grasas).

d) Ácido 10-undecenoico (llamado también *ácido undecilénico*; se usa en combinación con su sal de zinc para tratar infecciones causadas por hongos, como el pie de atleta).

e) Ácido 3,5-dihidroxi-3-metilpentanoico (llamado también *ácido mevalónico*; es un producto intermediario importante en la biosíntesis de terpenos y esteroides).

f) Ácido (*E*)-2-metil-2-butenoico (llamado también *ácido tíglico*; es un componente de diversos aceites naturales).

g) Ácido 2-hidroxibutanodioico (llamado también *ácido málico*; se encuentra en las manzanas y en otras frutas).

h) Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (más conocido como *ácido cítrico*; contribuye al sabor ácido de los cítricos).

i) Ácido 2-(*p*-isobutilfenil)propanoico (fármaco antiinflamatorio, mejor conocido como *ibuprofeno*).

j) Ácido *o*-hidroxibencenocarboxílico (mejor conocido como *ácido salicílico*; se obtiene de la corteza del sauce).

19.14 Asigne un nombre de la IUPAC a cada una de las siguientes sustancias:

a) $CH_3(CH_2)_6CO_2H$

b) $CH_3(CH_2)_6CO_2K$

c) $H_2C{=}CH(CH_2)_5CO_2H$

d) $H_3C(H)C{=}C(H)(CH_2)_4CO_2H$ (H₃C y (CH₂)₄CO₂H del mismo lado)

e) $HO_2C(CH_2)_6CO_2H$

f) $CH_3(CH_2)_4CH(CO_2H)_2$

g) cicloheptano–CO_2H

h) $C_6H_5{-}CH(CH_2CH_3)(CH_2)_4CO_2H$

19.15 Clasifique los compuestos de cada grupo por acidez decreciente:

a) Ácido acético, etano, etanol

b) Benceno, ácido benzoico, alcohol bencílico

c) Propanodial, 1,3-propanodiol, ácido propanodioico, ácido propanoico

d) Ácido acético, etanol, ácido trifluoroacético, 2,2,2-trifluoroetanol, ácido trifluorometanosulfónico (CF_3SO_2OH)

e) Ácido ciclopentanocarboxílico, 2,4-pentanodiona, ciclopentanona, ciclopenteno.

19.16 Identifique cuál es el compuesto más ácido de cada uno de los pares siguientes:

a) $CF_3CH_2CO_2H$ o $CF_3CH_2CH_2CO_2H$

b) $CH_3CH_2CH_2CO_2H$ o $CH_3C{\equiv}CCO_2H$

c) [ciclohexano]–CO_2H o [benceno]–CO_2H

d) $C_6F_5CO_2H$ (F, F, F, F, F) o [benceno]–CO_2H

e) F–C_6F_4–CO_2H o F–C_6F_4–C_6H_4–CO_2H

f) [furano-2-il]–CO_2H o [furano-3-il]–CO_2H

g) [furano-2-il]–CO_2H o [pirrol-2-il (N–H)]–CO_2H

19.17 Proponga métodos de preparación del ácido butanoico a partir de cada una de las siguientes sustancias:

a) 1-Butanol

b) Butanal

c) 1-Buteno

d) 1-Propanol

e) 2-Propanol

f) Acetaldehído

g) $CH_3CH_2CH(CO_2H)_2$

19.18 A veces es necesario preparar muestras marcadas isotópicamente de sustancias orgánicas, para investigar transformaciones biológicas y mecanismos de reacción. Hay disponibles varias fuentes del isótopo radiactivo del carbono, con masa 14. Describa los procedimientos de síntesis con los que se podría preparar ácido benzoico, marcado con ^{14}C en su carbono carbonílico, a partir de benceno y de los precursores siguientes, marcados con ^{14}C. Se puede usar todo reactivo orgánico o inorgánico que sea necesario. En las fórmulas siguientes, un asterisco (*) indica al ^{14}C.

a) $\overset{*}{C}H_3Cl$ *b*) $H\underset{*}{\overset{O}{\overset{\|}{C}}}H$ *c*) $\overset{*}{C}O_2$

19.19 Indique el producto de la reacción del ácido pentanoico con cada uno de los reactivos siguientes:

a) Hidróxido de sodio

b) Bicarbonato de sodio

c) Cloruro de tionilo

d) Tribromuro de fósforo

e) Alcohol bencílico, ácido sulfúrico (cantidad catalítica)

f) Cloro, tribromuro de fósforo (cantidad catalítica)
g) Bromo, tricloruro de fósforo (cantidad catalítica)
h) Producto de la parte *g*) tratado con yoduro de sodio en acetona
i) Producto de la parte *g*) tratado con amoniaco acuoso
j) Hidruro de litio y aluminio; después hidrólisis
k) Bromuro de fenilmagnesio

19.20 Indique cómo puede convertirse el ácido butanoico en cada uno de los compuestos siguientes:

a) 1-Butanol
b) Butanal
c) 1-Clorobutano
d) Cloruro de butanoílo
e) Fenil propil cetona
f) 4-Octanona
g) Ácido 2-bromobutanoico
h) Ácido 2-butenoico

19.21 Indique, con una serie de ecuaciones y usando todos los reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios, cómo puede convertirse el ácido acético en cada uno de los compuestos siguientes:

a) $H_2NCH_2CO_2H$
b) $C_6H_5OCH_2CO_2H$
c) $NCCH_2CO_2H$
d) $HO_2CCH_2CO_2H$
e) ICH_2CO_2H
f) $BrCH_2CO_2CH_2CH_3$
g) $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{\ddot{C}}HCO_2CH_2CH_3$
h) $C_6H_5CH{=}CHCO_2CH_2CH_3$

19.22 Cada una de las reacciones siguientes ha aparecido en las publicaciones de química, y se obtiene un solo producto con buen rendimiento. ¿Cuál es el producto de cada reacción?

a) $(H_3C)(H)C{=}C(CH_3)(CO_2H)$ $\xrightarrow{\text{etanol, } H_2SO_4}$

b) ciclopropil–CO_2H $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlD_4}$

c) ciclohexil–CO_2H $\xrightarrow[\text{P}]{Br_2}$

d) 3-Br-C₆H₄-CF_3 (anillo con CF_3 y Br) $\xrightarrow[\text{2. } CO_2 \;\; \text{3. } H_3O^+]{\text{1. Mg, éter dietílico}}$

e) anillo con CH_2CN y Cl $\xrightarrow[H_2SO_4\text{, calor}]{H_2O\text{, ácido acético}}$

f) $H_2C{=}CH(CH_2)_8CO_2H$ $\xrightarrow[\text{peróxido de benzoílo}]{HBr}$

19.23 El compuesto que se muestra abajo fue sometido a la siguiente serie de reacciones para obtener un producto con fórmula molecular $C_9H_9ClO_3$. ¿Cuál es este producto?

(benzodioxol con CH=O y Cl) $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4}$ $\xrightarrow{SOCl_2}$ $\xrightarrow[\text{DMSO}]{NaCN}$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. KOH}}$ $\xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4}$ $C_9H_9ClO_3$

19.24 Indique, con una serie de ecuaciones, cómo se sintetizarían cada uno de los compuestos siguientes a partir de las materias primas mencionadas y todos los reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios:

a) Ácido 2-metilpropanoico a partir del alcohol *ter*-butílico
b) Ácido 3-metilbutanoico a partir de alcohol *ter*-butílico
c) Ácido 3,3-dimetilbutanoico a partir de alcohol *ter*-butílico
d) $HO_2C(CH_2)_5CO_2H$ a partir de $HO_2C(CH_2)_3CO_2H$
e) 3-Fenil-1-butanol a partir de $CH_3CH(C_6H_5)CH_2CN$
f) 1-bromociclopentano-CO_2H (Br, CO_2H) a partir de bromuro de ciclopentilo

g) (cyclohexane with Cl and CO_2H) a partir de (*E*)-ClCH═$CHCO_2H$

h) Ácido 2,4-dimetilbenzoico a partir de *m*-xileno

i) Ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico a partir de *p*-clorotolueno

j) (*Z*)-CH_3CH═$CHCO_2H$ a partir de propino

19.25 *a*) ¿Cuál estereoisómero del ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico (cis o trans) puede formar una lactona? Construya un modelo molecular de esta lactona. ¿Cuál es la conformación del anillo de ciclohexano en el hidroxiácido de partida? ¿Y en la lactona?

HO—(ciclohexano)—CO_2H

b) Repita la parte *a*) para el caso de ácido 3-hiroxiciclohexanocarboxílico.

19.26 Cuando se calienta el compuesto A, se forman dos productos isoméricos. ¿Cuáles son?

CO_2H, CO_2H, Cl

Compuesto A

19.27 Cierto ácido carboxílico ($C_{14}H_{26}O_2$) que se puede aislar de la grasa de ballena o del aceite de sardinas forma nonanal y O═$CH(CH_2)_3CO_2H$ por ozonólisis. ¿Cuál es la estructura de este ácido?

19.28 Cuando se hidrogenó el ácido levulínico ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CO_2H$) a alta presión sobre un catalizador de níquel, a 220°C, se aisló un solo producto, $C_5H_8O_2$, con 94% de rendimiento. El compuesto no muestra absorción de hidroxilo en el espectro de IR y no libera de inmediato dióxido de carbono al agitarlo con bicarbonato de sodio. ¿Cuál es una estructura razonable del compuesto?

19.29 Al dejar en reposo en ácido acuoso diluido, el compuesto A se convierte en mevalonolactona.

CH_3, O, O, CH_3, CH_2CO_2H $\xrightarrow{H_3O^+}$ O, O, CH_3, OH

Compuesto A Mevalonolactona

Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción. ¿Qué otro producto orgánico se forma también?

19.30 Sugiera las condiciones de reacción adecuadas para la preparación del compuesto A a partir del ácido 5-hidroxi-2-hexinoico.

$CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2C{\equiv}CCO_2H \longrightarrow$ (O, O, H_3C)

Ácido 5-hidroxi-2-hexinoico Compuesto A

19.31 En presencia de la enzima *aconitasa*, el enlace doble del ácido aconítico sufre una hidratación. La reacción es reversible y se establece el equilibrio siguiente:

Ácido isocítrico $\underset{}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}}$ (HO_2C, CO_2H, C═C, H, CH_2CO_2H) $\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}$ Ácido cítrico

($C_6H_8O_7$) (6% en el equilibrio) — Ácido aconítico (4% en el equilibrio) — ($C_6H_8O_7$) (90% en el equilibrio)

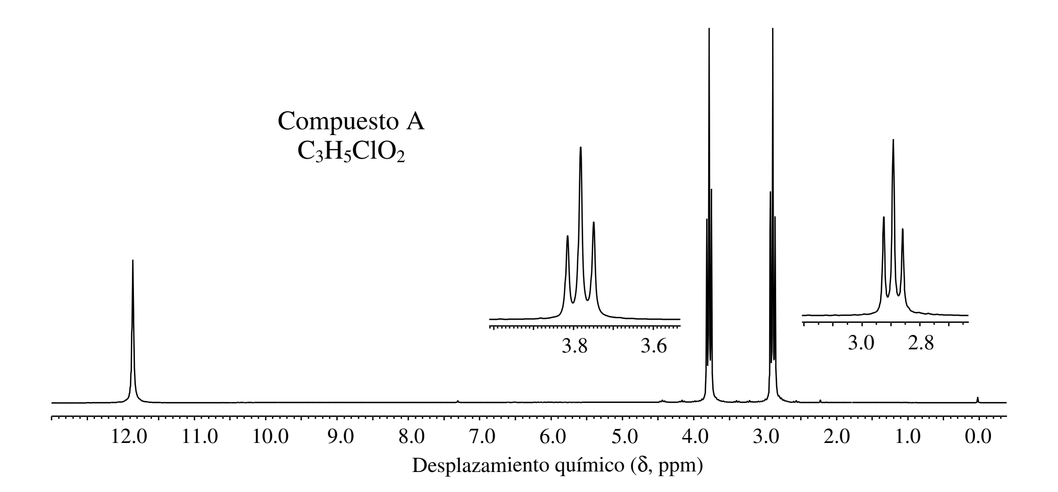


FIGURA 19.10 Espectro de RMN de ^1H del compuesto A ($C_3H_5ClO_2$) a 200 MHz (problema 19.34*a*).

a) El principal ácido tricarboxílico presente es el *ácido cítrico*, la sustancia que causa el sabor ácido de los cítricos. El ácido cítrico es aquiral. ¿Cuál es su estructura?

b) ¿Cuál debe ser la constitución del ácido isocítrico? (Suponga que en la hidratación no se producen rearreglos.) ¿Cuántos estereoisómeros son posibles para el ácido isocítrico?

19.32 Los espectros de RMN de ^1H del ácido fórmico (HCO_2), ácido maleico (*cis*-$HO_2CCH{=}CHCO_2H$) y ácido malónico ($HO_2CCH_2CO_2H$) se parecen porque cada uno está caracterizado por dos singuletes de igual intensidad. Designe estos compuestos como A, B y C, con base en los datos correspondientes de desplazamiento químico en su espectro de RMN de ^1H.

Compuesto A: señales a δ 3.2 y 12.1

Compuesto B: señales a δ 5.3 y 12.4

Compuesto C: señales a δ 8.0 y 11.4

19.33 Los compuestos A y B son isómeros de fórmula molecular $C_4H_8O_3$. Identifique cuál es A y cuál el B, con base en sus espectros de RMN de ^1H.

Compuesto A: δ 1.3 (3H, triplete); 3.6 (2H, cuarteto); 4.1 (2H, singulete); 11.1 (1H, singulete ancho)

Compuesto B: δ 2.6 (2H, triplete); 3.4 (3H, singulete); 3.7 (2H, triplete); 11.3 (1H, singulete ancho)

19.34 Los compuestos A y B son ácidos carboxílicos. Identifique cada uno con base en su espectro de RMN de ^1H.

a) Compuesto A ($C_3H_5ClO_2$) (figura 19.10)

b) Compuesto B ($C_9H_9NO_4$), tiene un grupo nitro unido a un anillo aromático (figura 19.11).

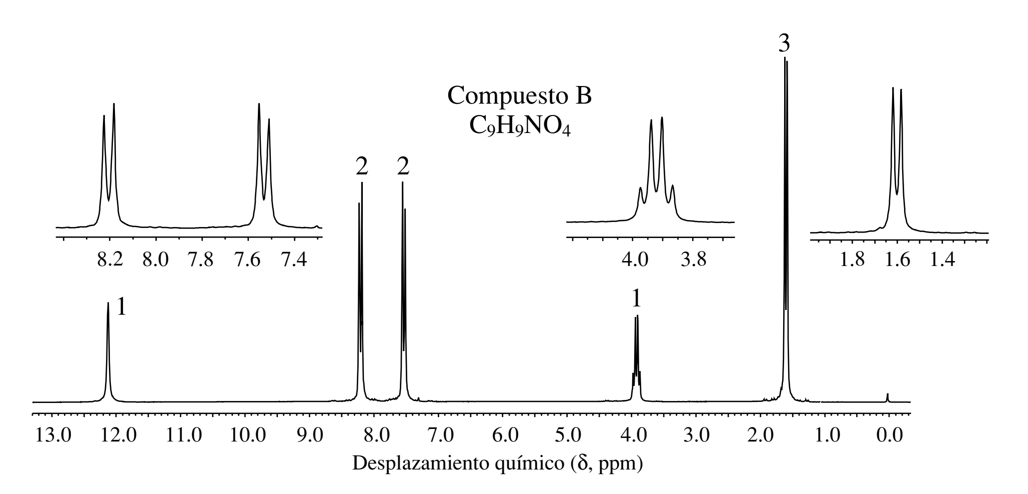
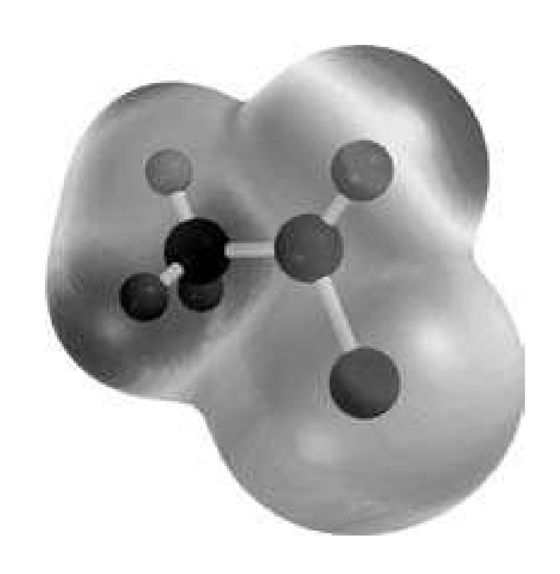


FIGURA 19.11 Espectro de RMN de ^1H del compuesto B ($C_9H_9NO_4$) a 200 MHz (problema 19.34*b*).



Derivados de los ácidos carboxílicos: sustitución nucleofílica en el acilo

Esbozo del capítulo

20.1 NOMENCLATURA DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 844
20.2 ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 846
20.3 MECANISMO GENERAL DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO . . . 849
20.4 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO DE LOS CLORUROS DE ACILO . . . 850
20.5 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO DE LOS ANHÍDRIDOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS . . . 853
20.6 FUENTES DE ÉSTERES . . . 856
20.7 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ÉSTERES . . . 857
20.8 REACCIONES DE LOS ÉSTERES: REPASO Y PERSPECTIVA . . . 859
20.9 HIDRÓLISIS DE ÉSTERES CATALIZADA POR ÁCIDOS . . . 859
20.10 HIDRÓLISIS DE ÉSTERES EN BASES: SAPONIFICACIÓN . . . 863
20.11 REACCIONES DE ÉSTERES CON AMONIACO Y AMINAS . . . 867
20.12 TIOÉSTERES . . . 867
20.13 AMIDAS . . . 869
20.14 LACTAMAS . . . 873
20.15 HIDRÓLISIS DE LAS AMIDAS . . . 874
■ *Polímeros de condensación: poliamidas y poliésteres* . . . 878
20.16 PREPARACIÓN DE NITRILOS . . . 878
20.17 HIDRÓLISIS DE NITRILOS . . . 880

CAPÍTULO 20

20.18 ADICIÓN DE REACTIVOS DE GRIGNARD A NITRILOS 881
20.19 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 883
20.20 RESUMEN 884
PROBLEMAS 888

Mecanismos

20.1 Hidrólisis de un cloruro de acilo 852
20.2 Catálisis ácida en la formación de un intermediario tetraédrico 855
20.3 Hidrólisis de ésteres catalizada por ácidos 861
20.4 Hidrólisis de ésteres en solución básica 866
20.5 Formación de amidas por la reacción de una amina secundaria con un éster etílico 868
20.6 Hidrólisis de las amidas en solución ácida 875
20.7 Hidrólisis de las amidas en solución básica 877
20.8 Hidrólisis de los nitrilos en solución básica 882

Este capítulo es distinto de los anteriores porque en él se estudian varias clases, y no sólo una, de compuestos relacionados. Aunque los compuestos pueden abarcar varios tipos de grupos funcionales, comparten la propiedad común de formar ácidos carboxílicos por hidrólisis y, por esta razón, se les llama **derivados de ácidos carboxílicos**.

Cloruro de acilo: RCCl (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ H_2O \longrightarrow \mathrm{RCOH}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ HCl$

Anhídrido de ácido carboxílico: RCOCR (con dos $\mathrm{C{=}O}$) $+ H_2O \longrightarrow 2\mathrm{RCOH}$ (con $\mathrm{C{=}O}$)

Tioéster: $\mathrm{RCSR'}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ H_2O \longrightarrow \mathrm{RCOH}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ R'SH$

Éster: $\mathrm{RCOR'}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ H_2O \longrightarrow \mathrm{RCOH}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ R'OH$

Amida: $\mathrm{RCNR'_2}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ H_2O \longrightarrow \mathrm{RCOH}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ R'_2NH \longrightarrow \mathrm{RCO^-}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $R'_2NH_2^+$

Nitrilo: $\mathrm{RC{\equiv}N} + H_2O \longrightarrow \mathrm{RCOH}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) $+ NH_3 \longrightarrow \mathrm{RCO^-}$ (con $\mathrm{C{=}O}$) NH_4^+

La hidrólisis de un derivado de un ácido carboxílico no es más que un ejemplo de **sustitución nucleofílica en el acilo**. El mecanismo de esta sustitución es uno de los temas principales de este capítulo. Todos los derivados de ácidos carboxílicos comparten la propiedad común de un mecanismo en dos etapas. La primera etapa en la hidrólisis de un derivado de ácido carboxílico es la adición nucleofílica al grupo carbonilo, para formar lo que se llama un **intermediario tetraédrico**. La segunda etapa es la disociación rápida del intermediario tetraédrico para formar los productos.

$$\underset{\text{Reactivos}}{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}X + H_2O} \xrightarrow{\text{lenta}} \underset{\text{Intermediario tetraédrico}}{R\overset{OH}{\underset{OH}{C}}-X} \xrightarrow{\text{rápida}} \underset{\text{Productos}}{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + HX}$$

En ambas etapas está involucrado más de un paso, y los pasos difieren en detalles entre los diversos derivados de los ácidos carboxílicos y en distintas condiciones de reacción. *Este capítulo está organizado de modo que se presentan en el mismo mecanismo las diversas sustituciones nucleofílicas en el acilo y, al mismo tiempo, se destacan las formas en que las clases individuales difieren del resto.*

20.1 NOMENCLATURA DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

A excepción de los nitrilos ($RC\equiv N$), todos los derivados de los ácidos carboxílicos consisten en un grupo acilo ($R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$) unido a un átomo electronegativo. Los *grupos acilo* adquieren su nombre reemplazando la terminación *-ico* del nombre de la IUPAC, del ácido carboxílico correspondiente, por *-ilo*.

El nombre de los *halogenuros de acilo* se obtiene poniendo el nombre del halogenuro correspondiente antes del grupo acilo.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ — Cloruro de acetilo

$H_2C{=}CHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ — Cloruro de 3-butenoílo

$F-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}Br$ — Bromuro de *p*-fluorobenzoílo

Aunque los fluoruros, bromuros y yoduros de acilo son clases conocidas de compuestos orgánicos, se encuentran con bastante menos frecuencia que los cloruros de acilo. Los cloruros de acilo son los únicos halogenuros de acilo que se describen en este capítulo.

Para dar nombre a los *anhídridos de ácidos carboxílicos* en los que ambos grupos acilo son iguales, sólo se sustituye la palabra *ácido* por *anhídrido*. Cuando los grupos acilo son diferentes, se citan en orden alfabético.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ — Anhídrido acético

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ — Anhídrido benzoico

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5CH_3$ — Anhídrido benzoico heptanoico

El grupo alquilo y el grupo acilo de un *éster* se especifican en forma independiente. Los ésteres se nombran como *alcanoatos de alquilo*. El grupo alquilo R′ del $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'$ se cita primero. Se cita al final la porción del acilo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$. La parte del acilo se nombra eliminando la palabra *ácido* del ácido carboxílico correspondiente y sustituyendo el sufijo *-ico* por la terminación *-ato*.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$ — Acetato de etilo

$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$ — Propanoato de metilo

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_2Cl$ — Benzoato de 2-cloroetilo

Los ésteres de arilo, esto es, los compuestos del tipo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OAr$ se nombran en forma análoga.

Los nombres de las *amidas* del tipo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ se derivan de los ácidos carboxílicos, se elimina la palabra *ácido* y se reemplaza el sufijo -*oico* o -*ico* por -*amida*.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ — Acetamida

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ — Benzamida

$(CH_3)_2CHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ — 3-Metilbutanamida

A los compuestos del tipo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHR'$ y $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR'_2$ se les nombra como derivados sustituidos *N*-alquil o *N*,*N*-dialquil de la amida precursora.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_3$ — *N*-Metilacetamida

$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}N(CH_2CH_3)_2$ — *N*,*N*-Dietilbenzamida

$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_3}{\underset{|}{N}}CH(CH_3)_2$ — *N*-Isopropil-*N*-metilbutanamida

La nomenclatura sustitutiva de la IUPAC para los *nitrilos* agrega el sufijo -*nitrilo* al nombre de la cadena del hidrocarburo base, que incluye al carbono del grupo ciano. También se les puede dar nombre eliminando la palabra *ácido* y reemplazando la terminación -*ico* u -*oico* del ácido carboxílico correspondiente, por -*onitrilo*. En forma alternativa, a veces se les dan los nombres de la IUPAC de clase funcional, como cianuros de alquilo.

$CH_3C{\equiv}N$ — Etanonitrilo (acetonitrilo)

$C_6H_5C{\equiv}N$ — Benzonitrilo

$CH_3\underset{C\equiv N}{\underset{|}{C}}HCH_3$ — 2-Metilpropanonitrilo (cianuro de isopropilo)

PROBLEMA 20.1

Escriba una fórmula estructural para cada uno de los compuestos siguientes:

a) Cloruro de 2-fenilbutanoílo
b) Anhídrido 2-fenilbutanoico
c) 2-Fenilbutanoato de butilo
d) Butanoato de 2-fenilbutilo
e) 2-Fenilbutanamida
f) *N*-Etil-2-fenilbutanamida
g) 2-Fenilbutanonitrilo

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Un grupo 2-fenilbutanoílo es una unidad de acilo con cuatro carbonos, que tiene un sustituyente fenilo en C-2. Cuando el nombre de un halogenuro antecede al de un grupo acilo, se designa un *halogenuro de acilo*.

$CH_3CH_2\underset{C_6H_5}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$

Cloruro de 2-fenilbutanoílo

20.2 ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

El número de reacciones en este capítulo es muy grande, lo cual puede dificultar tener un registro de todas, o bien, que puedan ser manejables. La clave para hacerlas manejables es la misma de siempre: *la estructura determina las propiedades*.

La figura 20.1 muestra las estructuras de varios derivados del ácido acético (cloruro de acetilo, anhídrido acético, tioacetato de etilo, acetato de etilo y acetamida), dispuestos por reactividad decreciente hacia la sustitución nucleofílica en el acilo. Los cloruros de acilo son los más reactivos y las amidas las menos. El orden de reactividad:

$$\text{cloruro de acilo} > \text{anhídrido} > \text{tioéster} > \text{éster} > \text{amida}$$

es general para la sustitución nucleofílica en el acilo, y vale la pena recordarlo. El intervalo de reactividades es bastante grande: un factor aproximado de 10^{13} en la rapidez relativa separa a los cloruros de acilo de las amidas.

Esta diferencia de reactividad, en especial hacia la hidrólisis, tiene un resultado importante. En el capítulo 27 se verá que la estructura y la función de las proteínas son críticas para la vida misma. Los enlaces que son los principales responsables de la estructura de las proteínas son enlaces de amida, que son unas 100 veces más estables ante la hidrólisis que los enlaces de éster. Estos enlaces de amida son lo bastante estables como para mantener la integridad

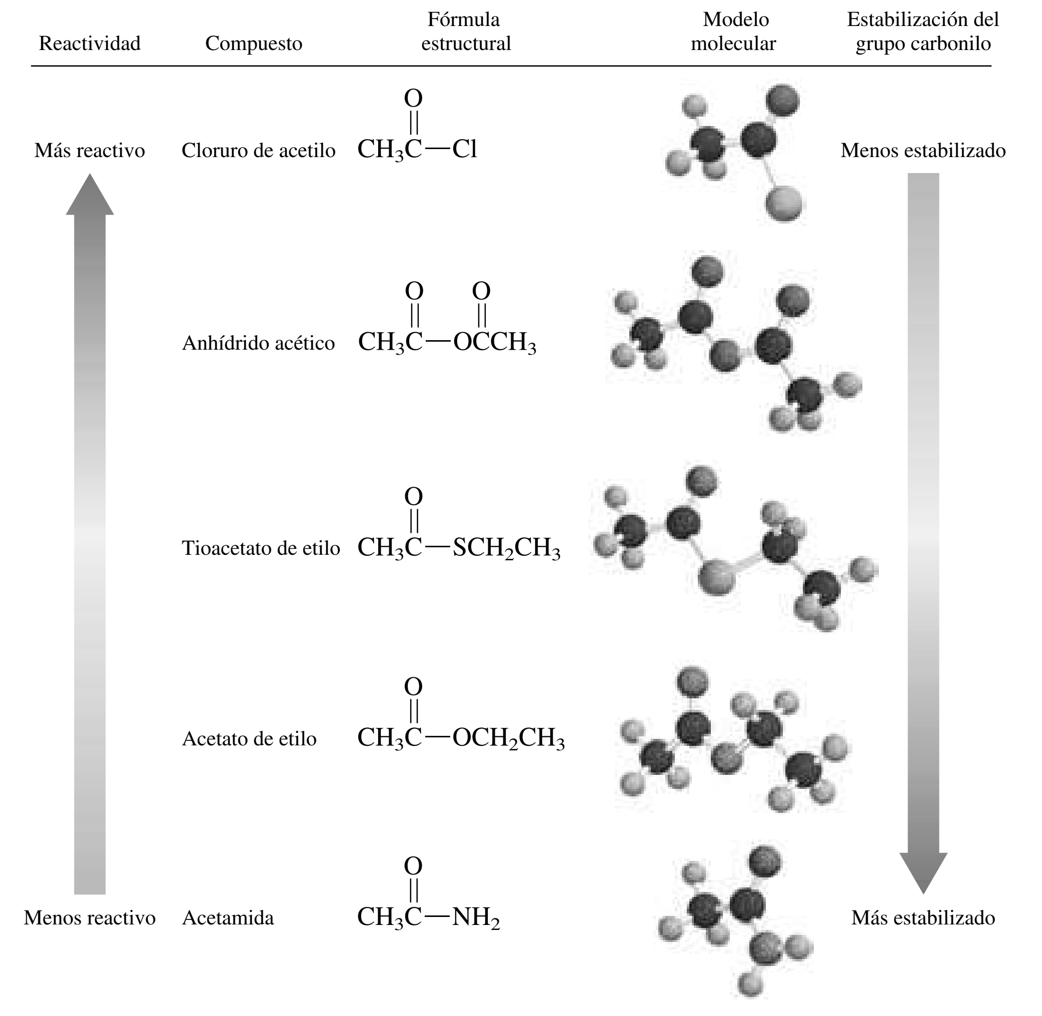


FIGURA 20.1 Estructura, reactividad y estabilización del grupo carbonilo en los derivados de los ácidos carboxílicos. Los cloruros de acilo son los más reactivos, y las amidas son las menos reactivas. Los cloruros de acilo tienen el grupo carbonilo menos estabilizado, y las amidas el más estabilizado. La conversión de una clase de compuestos en otra es factible sólo en la dirección que lleve a un grupo carbonilo más estabilizado, esto es, del más reactivo al menos reactivo.

estructural de las proteínas en un ambiente acuoso, pero lo bastante susceptibles a la hidrólisis como para romperse cuando la ocasión lo demanda.

¿Qué propiedades estructurales son responsables del orden de reactividad de los derivados de los ácidos carboxílicos? Como los demás compuestos con carbonilo que se han estudiado, todos tienen un arreglo plano de enlaces en el grupo carbonilo. Así, todos son más o menos iguales por ofrecer acceso relativamente no impedido al acercamiento de un nucleófilo. Difieren en el grado en el que el átomo unido al grupo carbonilo puede estabilizar al carbonilo por donación de electrones.

La liberación de electrones por parte del sustituyente X no sólo estabiliza al grupo carbonilo, también disminuye su carácter positivo y hace que sea menos electrofílico.

El orden de reactividad de los derivados de los ácidos carboxílicos ante la sustitución nucleofílica en el acilo se puede explicar sobre la base de las propiedades de donación de electrones del sustituyente X. Mientras mayor sea la fuerza con la que X dona electrones, la rapidez será menor.

1. **Cloruros de acilo:** Aunque el cloro tiene pares de electrones no compartidos, es mal donador de pares electrónicos por resonancia del tipo:

Débil estabilización por resonancia

El enlace C—Cl es tan largo, que el orbital con el par solitario (3*p*) del cloro está demasiado lejos como para traslaparse bien con el orbital π del grupo carbonilo. El grupo carbonilo de un cloruro de acilo siente el efecto normal de retiro de electrones de un sustituyente electronegativo, sin compensar mucho la donación de electrones por resonancia. Esto desestabiliza al grupo carbonilo y lo hace más reactivo.

2. **Anhídridos de ácido:** El grupo carbonilo de un anhídrido de ácido está más estabilizado por donación de electrones que el grupo carbonilo de un cloruro de acilo. Aun cuando el oxígeno es más electronegativo que el cloro, es mucho mejor donador de pares electrónicos a un carbono con hibridación sp^2.

En contra de esta deslocalización electrónica está el hecho de que ambos grupos carbonilo compiten por el mismo par de electrones. Así, se reduce el grado de estabilización de cada uno.

3. **Tioésteres:** Al igual que el cloro, el azufre es un elemento del tercer periodo con capacidad limitada para donar un par de electrones 3*p* al sistema π del carbonilo. Con su electronegatividad que es mucho menor que la del Cl o del O, sin embargo, su efecto desestabilizador sobre el grupo carbonilo es pequeño, y los tioésteres están a la mitad del grupo de derivados de ácidos carboxílicos con respecto a su reactividad.

4. **Ésteres:** Al igual que los anhídridos de ácido, el grupo carbonilo de un éster se estabiliza por la donación de electrones del oxígeno. Como sólo hay un grupo carbonilo,

y no dos como en los anhídridos, los ésteres están más estabilizados y son menos reactivos que los anhídridos.

R—C(=O:)—ÖR′ es más efectivo que R—C(=O)—Ö—C(=O)—R

Éster Anhídrido de ácido

5. **Amidas:** El nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno; en consecuencia, el grupo carbonilo de una amida se estabiliza más que el de un éster.

$R—C(=\ddot{O}:)—\ddot{N}R'_2 \longleftrightarrow R—C(—\ddot{O}:^-)=\overset{+}{N}R'_2$

Estabilización por resonancia muy efectiva

La resonancia en la amida es una poderosa fuerza de estabilización y provoca varios efectos estructurales. A diferencia del arreglo piramidal de los enlaces del amoniaco y las aminas, los enlaces al nitrógeno de las amidas están en el mismo plano. El enlace carbono-nitrógeno tiene un considerable carácter de enlace doble, y mide 135 pm, lo que es bastante menor que la distancia normal del enlace sencillo carbono-nitrógeno que se observa en las aminas.

En las amidas, la barrera rotacional en torno al enlace carbono-nitrógeno es 75 a 85 kJ/mol (18 a 20 kcal/mol).

Recuerde (sección 3.1) que la barrera rotacional en el etano sólo es 12 kJ/mol (3 kcal/mol).

E_{act} = 75 a 85 kJ/mol (18 a 20 kcal/mol)

Ésta es una barrera rotacional anormalmente alta para un enlace sencillo, e indica que el enlace carbono-nitrógeno tiene un considerable carácter de enlace doble, como parece indicar la imagen de la resonancia.

PROBLEMA 20.2

El espectro de RMN de ^{1}H de la *N,N*-dimetilformamida muestra una señal separada para cada uno de los dos grupos metilo. Explique la razón.

La donación de electrones del nitrógeno estabiliza al grupo carbonilo de las amidas, y disminuye la rapidez con que los nucleófilos atacan al carbono del carbonilo.

Un ejemplo extremo de estabilización de grupo carbonilo se observa en los aniones carboxilato:

$R—C(=\ddot{O}:)—\ddot{O}:^- \longleftrightarrow R—C(—\ddot{O}:^-)=\ddot{O}:$

El sustituyente oxígeno, con carga negativa, es un poderoso donador de electrones al grupo carbonilo. La resonancia en los aniones carboxilato es más efectiva que en los ácidos carboxílicos, cloruros de acilo, anhídridos, tioésteres, ésteres y amidas.

La mayoría de los métodos para prepararlos, convierten una clase de derivados de ácidos carboxílicos en otra, y el orden de estabilización del grupo carbonilo que se muestra en la figura 20.1 influye en forma directa sobre los medios con que se pueden lograr esas transformaciones. Una reacción que convierte un derivado de ácido carboxílico en otro, que está más abajo en la figura, es práctico; una reacción que lo convierte en otro que esté arriba, no lo es. Es otra forma de decir que *un derivado de ácido carboxílico se puede convertir en otro si la reacción*

conduce a un grupo carbonilo más estabilizado. Se presentarán muchas reacciones de este tipo en las siguientes secciones.

20.3 MECANISMO GENERAL DE LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO

Las sustituciones nucleofílicas en el acilo siguen un mecanismo de dos etapas y pasan por un intermediario tetraédrico (IT).

$$\underset{\text{Derivado de ácido carboxílico}}{\mathrm{RC(=O)-\ddot{X}}} + \underset{\text{Nucleófilo}}{\mathrm{:Nu-H}} \underset{}{\overset{\text{lenta}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Intermediario tetraédrico (IT)}}{\mathrm{RC(O{-}H)(:Nu)-\ddot{X}}} \xrightarrow{\text{rápida}} \underset{\text{Producto}}{\mathrm{RC(=O)-\ddot{N}u}} + \underset{\text{Ácido conjugado del grupo saliente}}{\mathrm{H-\ddot{X}}}$$

Esto ya se vio antes en la sección 19.14, cuando se presentó el mecanismo de la esterificación de Fischer. Como en ese caso, la formación del intermediario tetraédrico es la que determina la velocidad.

Es importante recordar que cada etapa consiste en más de un paso elemental. Por consiguiente, un mecanismo completo puede tener muchos pasos y verse complicado si se trata de comprender de una sola vez. Si se mantienen separadas mentalmente las dos etapas, y con base en lo que ya se conoce, se facilita su comprensión. Hay dos puntos que son útiles:

1. La primera etapa del mecanismo es exactamente igual que para la *adición* nucleofílica al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona. Muchos de los nucleófilos que se adicionan a aldehídos y cetonas, como agua (sección 17.6), alcoholes (sección 17.8) y aminas (secciones 17.10 y 17.11), se adicionan a los grupos carbonilo de los derivados de los ácidos carboxílicos.
2. Las propiedades que complican el mecanismo de la sustitución nucleofílica en el acilo se relacionan casi por entero con la química de ácidos y bases. Se tratará de rastrear, lo mejor que se pueda, la forma en que existen las diversas especies, reactivos, intermediarios y productos, bajo las condiciones de la reacción.

Con respecto al segundo punto, ya se sabe bastante acerca de la química ácido-base de los reactivos y productos; la del intermediario tetraédrico es menos conocida. Por ejemplo, se puede imaginar la especie siguiente en equilibrio con el intermediario tetraédrico (IT):

$$\underset{\substack{\text{IT—H}^+\\ \text{Ácido conjugado del}\\ \text{intermediario tetraédrico}}}{\mathrm{RC(:\ddot{O}{-}H)(:Nu)-X-H}} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{IT}\\ \text{Intermediario}\\ \text{tetraédrico}}}{\mathrm{RC(:\ddot{O}{-}H)(:Nu)-X:}} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{IT}^-\\ \text{Base conjugada}\\ \text{del intermediario tetraédrico}}}{\mathrm{RC(:\ddot{O}:^-)(:Nu)-X:}}$$

Cada una de estas especies puede proseguir hasta el producto de la sustitución nucleofílica en el acilo.

Disociación del IT—H⁺:

$$\underset{\substack{\text{Base de}\\ \text{Brønsted}}}{\mathrm{B:}} + \underset{\text{IT—H}^+}{\mathrm{RC(H{-}\ddot{O}:)(:Nu)-\overset{+}{X}-H}} \longrightarrow \mathrm{\overset{+}{B}-H} + \underset{\text{Producto}}{\mathrm{RC(=\ddot{O}:)-\ddot{N}u}} + \mathrm{:X-H}$$

Disociación del IT:

$$\text{B:} + \text{RC(OH)(Nu)X} \longrightarrow \overset{+}{\text{B}}\text{—H} + \text{RC(=O)—Nu} + \text{:X:}^-$$

Base de Brønsted — IT — Producto

Disociación del IT⁻:

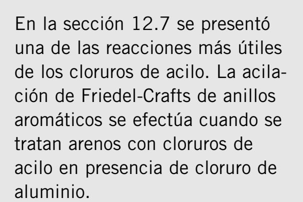
$$\text{RC(O}^-\text{)(Nu)X} \longrightarrow \text{RC(=O)—Nu} + \text{:X:}^-$$

IT⁻ — Producto

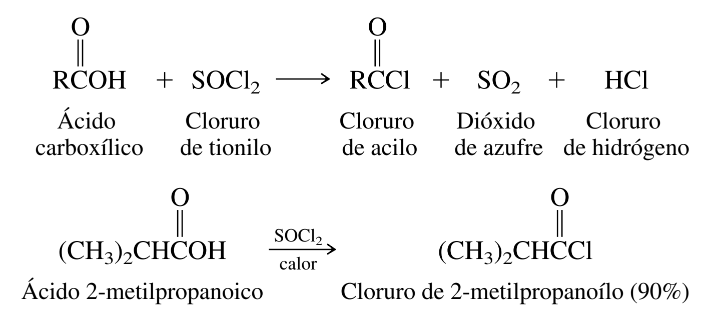
En determinado pH puede estar presente más de una forma del intermediario tetraédrico, y la forma más abundante no necesita ser la que forme la mayor parte del producto. Una forma menos abundante puede reaccionar con mayor velocidad que otra más abundante.

En las secciones siguientes aparecerán mecanismos para varias sustituciones nucleofílicas en el acilo. Es mejor buscar las formas importantes en que se parecen, que buscar los detalles en que difieren.

20.4 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO DE LOS CLORUROS DE ACILO


En la sección 12.7 se presentó una de las reacciones más útiles de los cloruros de acilo. La acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos se efectúa cuando se tratan arenos con cloruros de acilo en presencia de cloruro de aluminio.

Los cloruros de acilo se preparan con facilidad a partir de los ácidos carboxílicos, por reacción con cloruro de tionilo (sección 12.7).



Al tratarlo con el nucleófilo adecuado, un cloruro de acilo se puede convertir en un anhídrido de ácido, un éster, una amida o un ácido carboxílico. En la tabla 20.1 se presentan ejemplos de ello.

PROBLEMA 20.3

Aplique los conocimientos adquiridos en la tabla 20.1 para predecir el producto orgánico principal que se forma en la reacción del cloruro de benzoílo con cada una de las sustancias siguientes:

a) Ácido acético
b) Ácido benzoico
c) Etanol
d) Metilamina, CH_3NH_2
e) Dimetilamina, $(CH_3)_2NH$
f) Agua

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Como se ve en la tabla 20.1, la reacción de un cloruro de acilo con un ácido carboxílico forma un anhídrido de ácido.

$$\underset{\text{Cloruro de benzoílo}}{\mathrm{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Ácido acético}}{\mathrm{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} \longrightarrow \underset{\text{Anhídrido acético benzoico}}{\mathrm{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3}}$$

El producto es un anhídrido mixto. El ácido acético se comporta como nucleófilo y sustituye al cloruro en el grupo benzoílo.

TABLA 20.1 Conversión de cloruros de acilo en otros derivados de ácidos carboxílicos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción con ácidos carboxílicos (sección 20.5) Los cloruros de acilo reaccionan con los ácidos carboxílicos y forman anhídridos de ácido. Cuando se usa esta reacción con fines preparativos se agrega una base orgánica débil, como piridina. La piridina es un catalizador de la reacción y también se comporta como base para neutralizar el cloruro de hidrógeno que se forma.	$\underset{\text{Cloruro de acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} \longrightarrow \underset{\text{Anhídrido de ácido}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'}} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{\mathrm{HCl}}$ $\underset{\text{Cloruro de heptanoílo}}{\mathrm{CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Ácido heptanoico}}{\mathrm{CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} \xrightarrow{\text{piridina}} \underset{\text{Anhídrido heptanoico (78 a 83\%)}}{\mathrm{CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5CH_3}}$
Reacción con alcoholes (sección 15.8) Los cloruros de acilo reaccionan con los alcoholes para formar ésteres. Por lo general, la reacción se efectúa en presencia de piridina.	$\underset{\text{Cloruro de acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Alcohol}}{\mathrm{R'OH}} \longrightarrow \underset{\text{Éster}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'}} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{\mathrm{HCl}}$ $\underset{\text{Cloruro de benzoílo}}{\mathrm{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Alcohol }\textit{ter}\text{-butílico}}{\mathrm{(CH_3)_3COH}} \xrightarrow{\text{piridina}} \underset{\text{Benzoato de }\textit{ter}\text{-butilo (80\%)}}{\mathrm{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OC(CH_3)_3}}$
Reacción con amoniaco y aminas (sección 20.13) Los cloruros de acilo reaccionan con amoniaco y con aminas para formar amidas. En general se agrega una base, como hidróxido de sodio, para que reaccione con el cloruro de hidrógeno producido.	$\underset{\text{Cloruro de acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Amoniaco o amina}}{\mathrm{R'_2NH}} + \underset{\text{Hidróxido}}{\mathrm{HO^-}} \longrightarrow \underset{\text{Amida}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR'_2}} + \underset{\text{Agua}}{\mathrm{H_2O}} + \underset{\text{Ion cloruro}}{\mathrm{Cl^-}}$ $\underset{\text{Cloruro de benzoílo}}{\mathrm{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Piperidina}}{\mathrm{HN(CH_2)_5}} \xrightarrow[\mathrm{H_2O}]{\mathrm{NaOH}} \underset{N\text{-Benzoílpiperidina (87 a 91\%)}}{\mathrm{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}N(CH_2)_5}}$
Hidrólisis (sección 20.4) Los cloruros de acilo reaccionan con agua para formar ácidos carboxílicos. En medio básico, el ácido se convierte en su sal carboxilato. La reacción tiene poco valor preparativo, porque casi siempre el cloruro de acilo se prepara a partir del ácido carboxílico, y no al contrario.	$\underset{\text{Cloruro de acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Agua}}{\mathrm{H_2O}} \longrightarrow \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{\mathrm{HCl}}$ $\underset{\text{Cloruro de fenilacetilo}}{\mathrm{C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Agua}}{\mathrm{H_2O}} \longrightarrow \underset{\text{Ácido fenilacético}}{\mathrm{C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{\mathrm{HCl}}$

MECANISMO 20.1 Hidrólisis de un cloruro de acilo

Primera etapa: Formación del intermediario tetraédrico por adición nucleofílica de agua al grupo carbonilo

$$H_2\ddot{O}: + R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \underset{}{\overset{\text{lenta}}{\rightleftharpoons}} H_2\overset{+}{O}{-}\underset{Cl}{\overset{R}{C}}{-}\ddot{O}:^- \xrightarrow{\text{rápida}} H{-}\ddot{O}{-}\underset{Cl}{\overset{R}{C}}{-}\ddot{O}{-}H$$

Agua — Cloruro de acilo — Intermediario tetraédrico

Segunda etapa: Disociación del intermediario tetraédrico por dehidrohalogenación

$$H{-}\ddot{O}{-}\underset{Cl}{\overset{R}{C}}{-}\ddot{O}{-}H + H_2\ddot{O}: \xrightarrow{\text{rápida}} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{O}H + H{-}\overset{+}{O}H_2 + :\ddot{Cl}:^-$$

Intermediario tetraédrico — Agua — Ácido carboxílico — Ion hidronio — Ion cloruro

El mecanismo de todas las reacciones mencionadas en la tabla 20.1 es parecido a la hidrólisis de un cloruro de acilo, descrita en el mecanismo 20.1. Las reacciones difieren con respecto al nucleófilo que ataca al grupo carbonilo.

En la primera etapa del mecanismo de hidrólisis, el agua se adiciona de manera nucleofílica al grupo carbonilo, para formar un intermediario tetraédrico. Esta etapa del proceso es análoga a la hidratación de aldehídos y cetonas descrita en la sección 17.6.

El intermediario tetraédrico tiene tres grupos salientes potenciales en el carbono: dos grupos hidroxilo y uno cloro. En la segunda etapa de la reacción se disocia el intermediario tetraédrico y se restaura el grupo carbonilo, estabilizado por resonancia. La pérdida del cloruro del intermediario tetraédrico es más rápida que la pérdida del hidróxido; el cloruro es menos básico que el hidróxido, y es un mejor grupo saliente.

PROBLEMA 20.4

Escriba la estructura del intermediario tetraédrico que se forma en cada una de las reacciones indicadas en el problema 20.3. Use flechas curvas para indicar la manera en que se disocia cada intermediario tetraédrico y forma los productos adecuados. Use el símbolo B: para indicar "base de Brønsted".

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El intermediario tetraédrico se forma por la adición nucleofílica del ácido acético al cloruro de benzoílo.

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \longrightarrow C_6H_5\underset{Cl}{\overset{HO}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Cloruro de benzoílo — Ácido acético — Intermediario tetraédrico

La pérdida de un protón y de un ion cloruro del intermediario tetraédrico forma el anhídrido mixto.

$$\text{B:} \curvearrowright \text{H}-\overset{|}{\text{O}}\ \overset{\text{O}}{\|} \quad C_6H_5\underset{\underset{\text{Cl}}{|}}{\text{C}}\text{O}\text{CCH}_3 \longrightarrow C_6H_5\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{O}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{CH}_3 + \overset{+}{\text{B}}\text{—H} + \text{Cl}^-$$

Intermediario tetraédrico — Anhídrido acético benzoico

La sustitución nucleofílica en los cloruros de *acilo* es mucho más rápida que en los cloruros de *alquilo*.

	Cloruro de benzoílo	Cloruro de bencilo
Velocidad relativa de hidrólisis (80% etanol, 20% agua; 25°C)	1 000	1

El carbono con hibridación sp^2 de un cloruro de acilo está menos impedido estéricamente que el carbono con hibridación sp^3 de un cloruro de alquilo, por eso el cloruro de acilo está más expuesto ante el ataque nucleofílico. También, a diferencia del estado de transición S_N2 o del carbocatión intermediario en una reacción S_N1, el intermediario tetraédrico en la sustitución nucleofílica en el acilo tiene un arreglo de enlaces estable, y se puede formar pasando por un estado de transición con menor energía.

20.5 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN EL ACILO DE LOS ANHÍDRIDOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Después de los halogenuros de acilo, los anhídridos de ácido son los derivados más reactivos de los ácidos carboxílicos. Aunque los anhídridos se pueden preparar a partir de los cloruros de acilo, como se ve en la tabla 20.1, los tres anhídridos más comunes son productos industriales que se preparan con métodos especializados.

$$CH_3\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{O}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}CH_3$$

Anhídrido acético — Anhídrido ftálico — Anhídrido maleico

Los anhídridos de los ácidos carboxílicos contienen dos grupos acilo unidos al mismo oxígeno. En la sustitución nucleofílica en el acilo, uno de los grupos acilo se separa del oxígeno y se une con el átomo nucleofílico. El otro grupo acilo se queda con el oxígeno, y forma parte de un ácido carboxílico.

$$\text{R}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{—O}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{R} + \text{HY:} \longrightarrow \text{R}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{—}\ddot{\text{Y}} + \text{HO}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{R}$$

Aquí está la ruptura del enlace en un anhídrido de ácido — Nucleófilo — Producto de la sustitución nucleofílica en el acilo — Ácido carboxílico

En la tabla 20.2 se ilustran conversiones de anhídridos de ácido en otros derivados de los ácidos carboxílicos. Debido a que debe formarse un grupo carbonilo más estabilizado, para que sea eficaz la sustitución nucleofílica en el acilo, los anhídridos de ácido se convierten con facilidad en ácidos carboxílicos, ésteres y amidas, pero no en cloruros de acilo.

TABLA 20.2 Conversión de anhídridos de ácido en otros derivados de ácido carboxílico

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción con alcoholes (sección 15.8) Los anhídridos de ácido reaccionan con alcoholes para formar ésteres. La reacción puede efectuarse en presencia de piridina, o puede ser catalizada por ácidos. En el ejemplo mostrado, sólo un grupo acilo del anhídrido acético se incorpora al éster; el otro se vuelve el grupo acilo de una molécula de ácido acético.	$RC(=O)OC(=O)R + R'OH \longrightarrow RC(=O)OR' + RC(=O)OH$ Anhídrido de ácido; Alcohol; Éster; Ácido carboxílico $CH_3C(=O)OC(=O)CH_3 + HOCH(CH_3)CH_2CH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3C(=O)OCH(CH_3)CH_2CH_3$ Anhídrido de ácido; Alcohol *sec*-butílico; Acetato de *sec*-butilo (60%)
Reacción con amoniaco y aminas (sección 20.13) Los anhídridos de ácido reaccionan con amoniaco y aminas para formar amidas. Se requieren dos equivalentes molares de la amina. En el ejemplo adjunto sólo un grupo acilo del anhídrido acético se incorpora en la amida; el otro se vuelve el grupo acilo de la sal de la amina con el ácido acético.	$RC(=O)OC(=O)R + 2R'_2NH \longrightarrow RC(=O)NR'_2 + RC(=O)O^- \ H_2\overset{+}{N}R'_2$ Anhídrido de ácido; Amina; Amida; Sal de carboxilato de amonio $CH_3C(=O)OC(=O)CH_3 + H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}CH(CH_3)_2 \longrightarrow CH_3C(=O)NH\text{—}C_6H_4\text{—}CH(CH_3)_2$ Anhídrido de ácido; *p*-Isopropilanilina; *p*-Isopropilacetanilida (98%)
Hidrólisis (sección 20.6) Los anhídridos de ácido reaccionan con agua para formar dos ácidos carboxílicos. Los anhídridos cíclicos producen ácidos dicarboxílicos.	$RC(=O)OC(=O)R' + H_2O \longrightarrow 2RC(=O)OH$ Anhídrido de ácido; Agua; Ácido carboxílico Anhídrido ftálico + $H_2O \longrightarrow$ Ácido ftálico ($C_6H_4(COOH)_2$) Anhídrido ftálico; Agua; Ácido ftálico

PROBLEMA 20.5

Aplique los conocimientos adquiridos al estudiar la tabla 20.2, para predecir el producto orgánico principal de las siguientes reacciones:

a) Anhídrido benzoico + metanol $\xrightarrow{H_2SO_4}$

b) Anhídrido acético + amoniaco (2 mol) $\longrightarrow$

c) Anhídrido ftálico + $(CH_3)_2NH$ (2 mol) $\longrightarrow$

d) Anhídrido ftálico + hidróxido de sodio (2 mol) $\longrightarrow$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La sustitución nucleofílica en el acilo de un anhídrido de ácido por un alcohol forma un éster.

$$\underset{\text{Anhídrido benzoico}}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5} + \underset{\text{Metanol}}{CH_3OH} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{Benzoato de metilo}}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3} + \underset{\text{Ácido benzoico}}{C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

El primer ejemplo de la tabla 20.2 presenta un nuevo aspecto de la sustitución nucleofílica en el acilo, que no sólo se aplica a los anhídridos de ácido sino también a los cloruros de acilo, tioésteres, ésteres y amidas. Las sustituciones nucleofílicas en el acilo pueden ser catalizadas por ácidos.

Se puede ver cómo un catalizador ácido aumenta la velocidad de la sustitución nucleofílica en el acilo si se examina la hidrólisis de un anhídrido de ácido (mecanismo 20.2). La forma-

MECANISMO 20.2 Catálisis ácida en la formación de un intermediario tetraédrico

Paso 1: El catalizador ácido activa al anhídrido hacia la adición nucleofílica al protonar el oxígeno del carbonilo.

$$\underset{\text{Anhídrido de ácido carboxílico}}{R\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}—\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}R} + \underset{\text{Ion hidronio}}{H—\overset{+}{O}H_2} \underset{}{\overset{\text{rápida}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Ácido conjugado del anhídrido}}{R\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}—\overset{+\ddot{O}H}{\overset{\|}{C}}R} + \underset{\text{Agua}}{:\ddot{O}H_2}$$

Paso 2: El nucleófilo, en este caso una molécula de agua, se adiciona al grupo carbonilo. Éste es el paso que determina la velocidad.

$$\underset{\text{Ácido conjugado del anhídrido}}{R\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}—\overset{+\ddot{O}H}{\overset{\|}{C}}R} + \underset{\text{Agua}}{:\ddot{O}H_2} \overset{\text{lenta}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Ácido conjugado del intermediario tetraédrico}}{R\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}—\overset{:\ddot{O}H}{\underset{\overset{+}{O}H_2}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}R}$$

Paso 3: El producto del paso 2 es el ácido conjugado del intermediario tetraédrico. Transfiere un protón al agua, dando la forma neutra del intermediario tetraédrico, y regenerando el catalizador ácido.

$$\underset{\text{Ácido conjugado del intermediario tetraédrico}}{R\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}—\overset{:\ddot{O}H}{\underset{\overset{+}{O}H_2}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}R} + \underset{\text{Agua}}{:\ddot{O}H_2} \overset{\text{rápida}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Intermediario tetraédrico}}{R\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}—\ddot{O}—\overset{:\ddot{O}H}{\underset{:\ddot{O}H}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}R} + \underset{\text{Ion hidronio}}{H—\overset{+}{O}H_2}$$

ción del intermediario tetraédrico determina la velocidad, y es la etapa que acelera el catalizador. El anhídrido se activa hacia la adición nucleofílica por la protonación de uno de sus grupos carbonilo en el paso 1 del mecanismo 20.2. La forma protonada del anhídrido sólo está presente en cantidad muy pequeña, pero es bastante electrofílica. El agua y otros nucleófilos se adicionan a un grupo carbonilo protonado (paso 2) con mucha mayor rapidez que a uno neutro. Así, la adición nucleofílica del agua, determinante de la velocidad para formar un intermediario tetraédrico, se efectúa con mayor rapidez en presencia de un ácido que cuando no está presente.

El patrón de mayor reactividad debida a la protonación del grupo carbonilo ya se vio antes, en adiciones nucleofílicas a aldehídos y cetonas (sección 17.6) y en el mecanismo de la esterificación de los ácidos carboxílicos catalizada por ácidos (sección 19.14). En muchas reacciones biológicas interviene la sustitución nucleofílica en el acilo; algunas están catalizadas por enzimas que funcionan donando un protón al oxígeno carbonílico; otras implican la coordinación del oxígeno carbonílico con un catión metálico.

PROBLEMA 20.6

Escriba la estructura del intermediario tetraédrico que se forma en cada una de las reacciones indicadas en el problema 20.5.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Esta reacción es la esterificación del anhídrido benzoico por el metanol, catalizada por ácido. El intermediario tetraédrico se forma por la adición de una molécula de metanol a uno de los grupos carbonilo del anhídrido. Esta reacción es análoga a la formación de un hemiacetal catalizada por ácidos, por la reacción del metanol con un aldehído o una cetona.

$$C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}C_6H_5 + CH_3OH \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\underset{\underset{OCH_3}{|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{C}}C_6H_5$$

Anhídrido benzoico | Metanol | Intermediario tetraédrico

Los anhídridos de ácido son más estables y menos reactivos que los cloruros de acilo. Por ejemplo, el cloruro de acetilo sufre hidrólisis unas 100 000 veces más rápidamente que el anhídrido acético a 25°C.

20.6 FUENTES DE ÉSTERES

Muchos ésteres se encuentran en la naturaleza. Los de bajo peso molecular son bastante volátiles, y muchos tienen olor agradable. Con frecuencia, los ésteres forman una fracción considerable del aceite esencial de frutas y flores. Por ejemplo, el aroma de las naranjas contiene 30 ésteres diferentes, junto con 10 ácidos carboxílicos, 34 alcoholes, 34 aldehídos y cetonas y 36 hidrocarburos.

El acetato de 3-metilbutilo es mejor conocido como acetato de isoamilo.

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$$

Acetato de 3-metilbutilo (contribuye al olor característico de los plátanos)

(Estructura: anillo bencénico con $\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_3$ y OH en posiciones adyacentes)

Salicilato de metilo (componente principal del aceite de gaulteria)

Los ésteres se encuentran con frecuencia entre las sustancias que emplean los insectos para comunicarse entre sí.

$C_6H_5CH{=}CHCOCH_2CH_3$ (C=O)

Cinamato de etilo (uno de los componentes de la feromona sexual del macho de la polilla oriental de la fruta)

(*Z*)-5-Tetradecen-4-ólido (feromona sexual del escarabajo japonés hembra)

Observe que el (*Z*)-5-tetradecen-4-ólido es un éster cíclico. Recuerde que en la sección 19.15 se dijo que a los ésteres cíclicos se les llama *lactonas*, y que el sufijo *-ólido* es característico de los nombres de la IUPAC para las lactonas.

Los ésteres del glicerol, llamados *triésteres de glicerol*, *triacilgliceroles* o *triglicéridos* son productos naturales abundantes. En el grupo más importante de triésteres de glicerol están aquellos en que cada grupo acilo no está ramificado y tiene 14 átomos de carbono o más.

$CH_3(CH_2)_{16}CO$—$OC(CH_2)_{16}CH_3$—$OC(CH_2)_{16}CH_3$

Triestearina, un éster trioctadecanoílo del glicerol, que se encuentra en muchas grasas animales y vegetales

En la figura 26.2 se muestra un modelo molecular de la triestearina.

Las **grasas** y los **aceites** son mezclas de triésteres de glicerol de origen natural. Las grasas son mezclas sólidas a temperatura ambiente; los aceites son líquidos. Los ácidos carboxílicos de cadena larga que se obtienen por la hidrólisis de grasas y aceites se llaman **ácidos grasos**.

Los métodos principales para preparar ésteres en el laboratorio ya fueron descritos antes, y se repasan en la tabla 20.3.

20.7 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS ÉSTERES

Los ésteres son moderadamente polares, con sus momentos dipolares en el intervalo de 1.5 a 2.0 D. Las fuerzas de atracción dipolo-dipolo ocasionan que los puntos de ebullición de los ésteres sean más altos que de los hidrocarburos de forma y peso molecular semejantes. Sin embargo, como no tienen grupos hidroxilo, las moléculas de los ésteres no pueden formar puentes de hidrógeno entre sí; en consecuencia, los ésteres tienen menores puntos de ebullición que los alcoholes de peso molecular comparable.

$CH_3CH(CH_3)CH_2CH_3$ — 2-Metilbutano: p. m. 72, p. eb. 28°C

CH_3COCH_3 (C=O) — Acetato de metilo: p. m. 74, p. eb. 57°C

$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$ — 2-Butanol: p. m. 74, p. eb. 99°C

Los ésteres pueden participar en puentes de hidrógeno con sustancias que contengan grupos hidroxilo (agua, alcoholes, ácidos carboxílicos). Eso les confiere cierto grado de solubilidad en agua a los ésteres de bajo peso molecular. Por ejemplo, el acetato de metilo se disuelve en agua hasta 33 g/100 mL. La solubilidad en agua disminuye a medida que aumenta el contenido de carbonos en el éster. Las grasas y los aceites, que son los ésteres de ácidos de cadena larga con glicerol, prácticamente son insolubles en agua.

TABLA 20.3 Preparación de ésteres

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
A partir de ácidos carboxílicos (secciones 15.8 y 19.14) En presencia de un catalizador ácido, los alcoholes y los ácidos carboxílicos reaccionan y forman un éster y agua. Ésta es la esterificación de Fischer.	$RCOH$ (Ácido carboxílico) + $R'OH$ (Alcohol) $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$ $RCOR'$ (Éster) + H_2O (Agua) (C=O en el carbono del acilo) CH_3CH_2COH (Ácido propanoico) + $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ (1-Butanol) $\xrightarrow{H_2SO_4}$ $CH_3CH_2COCH_2CH_2CH_2CH_3$ (Propanoato de butilo (85%)) + H_2O (Agua)
A partir de cloruros de acilo (secciones 15.8 y 20.4) Los alcoholes reaccionan con los cloruros de acilo por sustitución nucleofílica en el acilo para formar ésteres. Estas reacciones se llevan a cabo, en general, en presencia de una base débil, como piridina.	$RCCl$ (Cloruro de acilo) + $R'OH$ (Alcohol) + Piridina $\longrightarrow$ $RCOR'$ (Éster) + Cloruro de piridinio ($C_5H_5NH^+$ Cl^-) Cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo ($(O_2N)_2C_6H_3CCl$) + $(CH_3)_2CHCH_2OH$ (Alcohol isobutílico) $\xrightarrow{\text{piridina}}$ 3,5-Dinitrobenzoato de isobutilo (85%) ($(O_2N)_2C_6H_3COCH_2CH(CH_3)_2$)
A partir de anhídridos de ácido carboxílico (secciones 15.8 y 20.5) La transferencia del acilo, de un anhídrido de ácido a un alcohol, es un método común de preparación de ésteres. La reacción está sujeta a catálisis, ya sea por ácidos (H_2SO_4) o por bases (piridina).	$RCOCR$ (Anhídrido de ácido) + $R'OH$ (Alcohol) $\longrightarrow$ $RCOR'$ (Éster) + $RCOH$ (Ácido carboxílico) CH_3COCCH_3 (Anhídrido acético) + m-$CH_3OC_6H_4CH_2OH$ (Alcohol *m*-metoxibencílico) $\xrightarrow{\text{piridina}}$ m-$CH_3OC_6H_4CH_2OCCH_3$ (Acetato de *m*-metoxibencilo (99%))
Oxidación de cetonas de Baeyer-Villiger (sección 17.16) Las cetonas se convierten en ésteres por tratamiento con peroxiácidos. La reacción se efectúa por migración del grupo R′ del carbono al oxígeno. El grupo que migra es el más sustituido. Las metil cetonas forman ésteres de acetato.	RCR' (Cetona) + $R''COOH$ (Peroxiácido) $\longrightarrow$ $RCOR'$ (Éster) + $R''COH$ (Ácido carboxílico) CH_3C–ciclopropilo (Ciclopropil metil cetona) $\xrightarrow{CF_3COOH}$ CH_3CO–ciclopropilo (Acetato de ciclopropilo (53%))

20.8 REACCIONES DE LOS ÉSTERES: REPASO Y PERSPECTIVA

La reacción de los ésteres con reactivos de Grignard y con hidruro de litio y aluminio, útiles en la síntesis de alcoholes, ya se describieron. Se repasan en la tabla 20.4.

Las sustituciones nucleofílicas en el acilo, en el grupo carbonilo de un éster, se resumen en la tabla 20.5. Los ésteres son menos reactivos que los cloruros de acilo y los anhídridos. La sustitución nucleofílica en el acilo de ésteres, en especial la hidrólisis de los ésteres, se ha investigado extensamente desde la perspectiva del mecanismo. En realidad, mucho de lo que se conoce acerca del tema general de la sustitución nucleofílica en el acilo está basado en estudios que se hicieron con los ésteres. En las siguientes secciones se describen los estudios de los mecanismos.

20.9 HIDRÓLISIS DE ÉSTERES CATALIZADA POR ÁCIDOS

La hidrólisis de los ésteres es la más estudiada y mejor comprendida de todas las sustituciones nucleofílicas en el acilo. Los ésteres son bastante estables en medios acuosos, pero se rompen cuando se calientan con agua en presencia de ácidos o bases fuertes. La hidrólisis de los ésteres en ácido acuoso diluido es la inversa de la esterificación de Fischer (secciones 15.8 y 19.14):

$$\underset{\text{Éster}}{RC(=O)OR'} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \xrightleftharpoons{\text{ácido}} \underset{\text{Ácido carboxílico}}{RC(=O)OH} + \underset{\text{Alcohol}}{R'OH}$$

TABLA 20.4 Reacciones de ésteres descritas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción con reactivos de Grignard (sección 14.10) Los ésteres reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de Grignard para formar alcoholes terciarios. Dos de los grupos unidos al carbono que contienen al grupo hidroxilo en el alcohol terciario se derivan del reactivo de Grignard.	$\underset{\text{Éster}}{RC(=O)OR'} + \underset{\text{Reactivo de Grignard}}{2R''MgX} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} \underset{\text{Alcohol terciario}}{RC(OH)(R'')R''} + \underset{\text{Alcohol}}{R'OH}$ $\underset{\text{Ciclopropanocarboxilato de etilo}}{C_3H_5C(=O)OCH_2CH_3} + \underset{\text{Yoduro de metilmagnesio}}{2CH_3MgI} \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} \underset{\text{2-Ciclopropil-2-propanol (93\%)}}{C_3H_5C(OH)(CH_3)CH_3} + \underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH}$
Reducción con hidruro de litio y aluminio (sección 15.3) El hidruro de litio y aluminio rompe los ésteres para formar dos alcoholes.	$\underset{\text{Éster}}{RC(=O)OR'} \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} \underset{\text{Alcohol primario}}{RCH_2OH} + \underset{\text{Alcohol}}{R'OH}$ $\underset{\text{Benzoato de etilo}}{C_6H_5C(=O)OCH_2CH_3} \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} \underset{\text{Alcohol bencílico (90\%)}}{C_6H_5CH_2OH} + \underset{\text{Alcohol etílico}}{CH_3CH_2OH}$

TABLA 20.5 Conversión de ésteres en otros derivados de ácidos carboxílicos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción con amoniaco y aminas (sección 20.11) Los ésteres reaccionan con amoniaco y con aminas para formar amidas. Los ésteres metílicos y etílicos son los más reactivos.	$RCOR' + R''_2NH \longrightarrow RCNR''_2 + R'OH$ (Éster, Amina, Amida, Alcohol) $FCH_2COCH_2CH_3 + NH_3 \xrightarrow{H_2O} FCH_2CNH_2 + CH_3CH_2OH$ Fluoroacetato de etilo, Amoniaco, Fluoroacetamida (90%), Etanol
Hidrólisis (secciones 20.9 y 20.10) La hidrólisis de los ésteres se puede catalizar ya sea con ácidos o con bases. La hidrólisis catalizada por ácidos es un proceso controlado por el equilibrio, el inverso de la esterificación de Fischer. La hidrólisis en bases es irreversible, y es el método que suele escogerse para fines de preparación.	$RCOR' + H_2O \longrightarrow RCOH + R'OH$ (Éster, Agua, Ácido carboxílico, Alcohol) $m\text{-}O_2NC_6H_4COCH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ H_2O,\ NaOH} m\text{-}O_2NC_6H_4COH + CH_3OH$ *m*-Nitrobenzoato de metilo, Ácido *m*-nitrobenzoico (90 a 96%), Metanol

Cuando el objetivo es la esterificación, se elimina el agua de la mezcla de reacción para promover la formación del éster. Cuando el objetivo es la hidrólisis del éster, la reacción se efectúa en presencia de un gran exceso de agua. Ambas reacciones ilustran la aplicación del principio de Le Châtelier (sección 6.11) en las síntesis orgánicas.

$$C_6H_5CH(Cl)COCH_2CH_3 + H_2O \xrightarrow[\text{calor}]{HCl} C_6H_5CH(Cl)COH + CH_3CH_2OH$$

2-Cloro-2-fenilacetato de etilo — Agua — Ácido 2-cloro-2-fenilacético (80-82%) — Alcohol etílico

PROBLEMA 20.7

El compuesto, con la estructura que se ve a continuación, se calentó con ácido sulfúrico diluido y formó un producto con fórmula molecular $C_5H_{12}O_3$, con 63 a 71% de rendimiento. Proponga una estructura razonable para este producto. ¿Qué otro compuesto orgánico se forma en esta reacción?

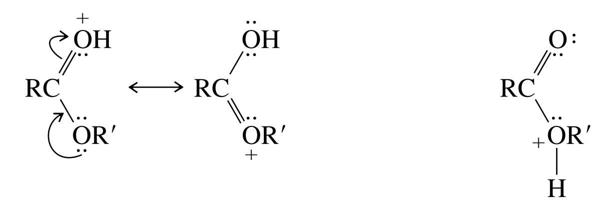
$$CH_3COCH_2CH(OCCH_3)CH_2CH_2CH_2OCCH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ H_2SO_4} ?$$

En el mecanismo 20.3 se detalla la hidrólisis de los ésteres catalizada por ácidos. Es exactamente el inverso del mecanismo que se presentó para la formación de ésteres catalizada por

ácidos en la sección 19.14. Al igual que otras sustituciones nucleofílicas en el acilo, procede en dos etapas. En la primera se forma un intermediario tetraédrico, que a continuación se disocia y forma los productos en la segunda etapa.

Una propiedad clave de la primera etapa (pasos 1 a 3) es el sitio en que se protona el éster inicial. La protonación del oxígeno carbonílico, como se ve en el paso 1 del mecanismo 20.3, forma un catión, que se estabiliza por deslocalización electrónica. El sitio alternativo de protonación, el oxígeno del grupo alcoxi, forma un catión mucho menos estable.

Protonación del oxígeno del carbonilo ***Protonación del oxígeno del alcoxi***



La carga positiva está deslocalizada

La carga positiva está localizada en un solo oxígeno

La protonación del oxígeno carbonílico, como se indicó antes, hace que el grupo carbonilo sea más susceptible al ataque nucleofílico. Una molécula de agua se adiciona al grupo carbonilo del éster protonado, en el paso 2. La pérdida de un protón del ion alquiloxonio resultante

MECANISMO 20.3 Hidrólisis de ésteres catalizada por ácidos

Paso 1: Protonación del oxígeno carbonílico del éster

Éster + Ion hidronio ⇌ Forma protonada del éster + Agua

Paso 2: Adición nucleofílica del agua a la forma protonada del éster

Agua + Forma protonada del éster ⇌ Ácido conjugado del intermediario tetraédrico

Paso 3: Desprotonación del ion oxonio para llegar a la forma neutra del intermediario tetraédrico

Ácido conjugado del intermediario tetraédrico + Agua ⇌ Intermediario tetraédrico + Ion hidronio

(*continúa*)

MECANISMO 20.3 Hidrólisis de ésteres catalizada por ácidos (*continuación*)

Paso 4: Protonación del intermediario tetraédrico en su oxígeno del grupo alcoxi

$$RC(OH)_2-OR' + H_3O^+ \rightleftharpoons RC(OH)_2-\overset{+}{O}(H)R' + H_2O$$

Intermediario tetraédrico — Ion hidronio — Ácido conjugado del intermediario tetraédrico — Agua

Paso 5: Disociación de la forma protonada del intermediario tetraédrico para producir un alcohol y la forma protonada del ácido carboxílico

$$RC(OH)_2-\overset{+}{O}(H)R' \rightleftharpoons RC(=\overset{+}{O}H)OH + R'OH$$

Ácido conjugado del intermediario tetraédrico — Forma protonada del ácido carboxílico — Alcohol

Paso 6: Desprotonación del ácido carboxílico protonado

$$RC(=\overset{+}{O}H)OH + H_2O \rightleftharpoons RC(=O)OH + H_3O^+$$

Forma protonada del ácido carboxílico — Agua — Ácido carboxílico — Ion hidronio

produce la forma neutra del intermediario tetraédrico en el paso 3, y completa la primera etapa del mecanismo.

Una vez formado, el intermediario tetraédrico puede regresar a las materias primas sólo invirtiendo las reacciones que lo formaron, o puede continuar hacia los productos. En la segunda etapa de la hidrólisis de los ésteres, el intermediario tetraédrico se disocia en un alcohol y un ácido carboxílico. En el paso 4 del mecanismo 20.3, la protonación del intermediario tetraédrico en su oxígeno alcoxílico forma un nuevo ion oxonio, que pierde una molécula de alcohol en el paso 5. Junto con el alcohol, la forma protonada del ácido carboxílico se obtiene por disociación del intermediario tetraédrico. Su desprotonación, en el paso 6, completa el proceso.

PROBLEMA 20.8

Con base en el mecanismo general de la hidrólisis de los ésteres catalizada por ácidos descrita en el mecanismo 20.3, escriba una secuencia análoga de pasos para el caso específico de la hidrólisis del benzoato de etilo.

La especie más importante en el mecanismo de la hidrólisis de un éster es el intermediario tetraédrico. El profesor Myron Bender propuso pruebas que respaldan la existencia del intermediario tetraédrico, con base en experimentos de marcación isotópica que hizo en la Universidad de Chicago. Preparó benzoato de etilo, marcado con el isótopo del oxígeno con masa 18, en el oxígeno carbonílico; a continuación efectuó la hidrólisis catalizada por ácidos en agua ordinaria (no marcada). Encontró que el benzoato de etilo recuperado de la reacción, antes de terminar la hidrólisis, había perdido una parte de su marca isotópica. Esta observación

sólo es consistente con la formación reversible de un intermediario tetraédrico bajo las condiciones de la reacción, como sigue:

$$C_6H_5C(=O)OCH_2CH_3 + H_2O \underset{}{\overset{H_3O^+}{\rightleftharpoons}} C_6H_5C(OH)(OH)OCH_2CH_3 \underset{}{\overset{H_3O^+}{\rightleftharpoons}} C_6H_5C(=O)OCH_2CH_3 + H_2O$$

Benzoato de etilo (marcado con ^{18}O) — Agua — Intermediario tetraédrico — Benzoato de etilo — Agua (marcada con ^{18}O)

Los dos grupos OH del intermediario tetraédrico son equivalentes, por lo que se puede perder cualquiera de los oxígenos, marcado o no marcado, cuando el intermediario tetraédrico se revierte en benzoato de etilo. Ambos se conservan cuando el intermediario tetraédrico prosigue y forma ácido benzoico.

PROBLEMA 20.9

En un experimento parecido, se dejó reposar el 4-butanólido no marcado en solución ácida, en la que el agua estaba marcada con ^{18}O. Cuando se extrajo la lactona de la solución después de cuatro días, se vio que contenía ^{18}O. ¿Cuál oxígeno de la lactona se volvió isotópicamente marcado?

4-Butanólido

20.10 HIDRÓLISIS DE ÉSTERES EN BASES: SAPONIFICACIÓN

A diferencia de su contraparte catalizada por ácidos, la hidrólisis de ésteres en bases acuosas es *irreversible*.

$$RC(=O)OR' + HO^- \longrightarrow RC(=O)O^- + R'OH$$

Éster — Ion hidróxido — Ion carboxilato — Alcohol

Debido a que se consume, el ion hidróxido es un reactivo, no un catalizador.

Esto se debe a que los ácidos carboxílicos se convierten en sus aniones carboxilato correspondientes, que son estables bajo las condiciones de reacción.

$$o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2OC(=O)CH_3 + NaOH \xrightarrow[\text{calor}]{\text{agua-metanol}} NaOC(=O)CH_3 + o\text{-}CH_3C_6H_4CH_2OH$$

Acetato de *o*-metilbencilo — Hidróxido de sodio — Acetato de sodio — Alcohol *o*-metilbencílico (95 a 97%)

Para aislar el ácido carboxílico es necesario un paso aparte de la acidulación, después de la hidrólisis. La acidulación convierte la sal de carboxilato en el ácido libre.

$$H_2C{=}C(CH_3)C(=O)OCH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_2SO_4]{\text{1. NaOH, } H_2O\text{, calor}} H_2C{=}C(CH_3)C(=O)OH + CH_3OH$$

2-Metilpropenoato de metilo (metacrilato de metilo) — Ácido 2-metilpropenoico (87%) (ácido metacrílico) — Alcohol metílico

Procesos para hacer una variedad de jabones, se presentan en la edición de mayo de 1998, del *Journal of Chemical Education*, pp. 612-614.

La hidrólisis de los ésteres en presencia de bases se llama **saponificación**, que quiere decir "fabricación de jabón". Hace más de 2 000 años, los fenicios hacían jabón calentando grasa animal con cenizas de madera. La grasa animal es rica en triésteres de glicerol, y las cenizas de madera son una fuente de carbonato de potasio. La hidrólisis de las grasas en medio básico produce una mezcla de ácidos carboxílicos de cadena larga, en forma de sus sales de potasio.

$$CH_3(CH_2)_x\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\text{—}CH_2CH(O\overset{\|}{\underset{O}{C}}(CH_2)_yCH_3)CH_2\text{—}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_zCH_3 \xrightarrow[\text{calor}]{K_2CO_3,\ H_2O}$$

$$\underset{\text{Glicerol}}{HOCH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2OH} + KO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_xCH_3 + KO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_yCH_3 + KO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_zCH_3$$

Sales de carboxilato de potasio

Las sales de sodio y de potasio de los ácidos carboxílicos de cadena larga forman micelas que disuelven las grasas (sección 19.5) y tienen propiedades limpiadoras. Los ácidos carboxílicos obtenidos por saponificación de las grasas y los aceites se llaman *ácidos grasos*.

PROBLEMA 20.10

La *trimiristina* se obtiene del aceite de coco, y su fórmula molecular es $C_{45}H_{86}O_6$. Al calentarla con hidróxido de sodio acuoso, y acidularla después, la trimiristina se convirtió en glicerol y ácido tetradecanoico, como únicos productos. ¿Cuál es la estructura de la trimiristina?

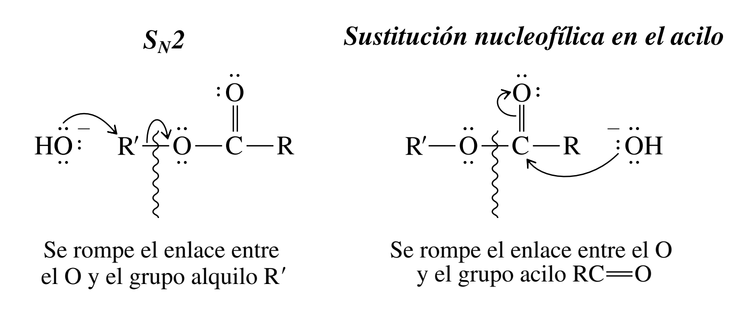
En uno de los primeros estudios cinéticos sobre reacciones orgánicas, efectuado en el siglo XIX, se encontró que la velocidad de hidrólisis del acetato de etilo en hidróxido de sodio acuoso es de primer orden respecto al éster y de primer orden respecto a la base.

$$\underset{\text{Acetato de etilo}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3} + \underset{\text{Hidróxido de sodio}}{NaOH} \longrightarrow \underset{\text{Acetato de sodio}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa} + \underset{\text{Etanol}}{CH_3CH_2OH}$$

$$\text{Velocidad} = k[CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3][NaOH]$$

En general, la reacción tiene cinética de segundo orden. Tanto el éster como la base intervienen en el paso determinante de la velocidad, o en un paso rápido que le antecede.

Dos procesos consistentes con la cinética de segundo orden implican al ion hidróxido como nucleófilo, pero difieren en el sitio del ataque nucleofílico. En uno es una reacción S_N2, y en el otro es la sustitución nucleofílica en el acilo.



En varias fuentes se obtuvieron pruebas convincentes de que la hidrólisis de ésteres en bases se efectúa con un mecanismo de sustitución nucleofílica en el acilo. En un experimento, se hidrolizó propanoato de etilo marcado con ^{18}O en el grupo etoxi. Al aislar los productos, todo el ^{18}O se encontraba en el alcohol etílico, y nada en el propanoato de sodio.

$$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + NaOH \longrightarrow CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa + CH_3CH_2OH$$

Propanoato de etilo marcado con ^{18}O — Hidróxido de sodio — Propanoato de sodio — Alcohol etílico marcado con ^{18}O

El enlace carbono-oxígeno que se rompe en el proceso es, por consiguiente, el que está entre el oxígeno y el grupo acilo. El enlace entre el oxígeno y el grupo etilo permanece intacto. Una reacción S_N2 en el grupo etilo habría roto ese enlace.

PROBLEMA 20.11

En un experimento parecido, se sometió acetato de pentilo a saponificación con hidróxido marcado con ^{18}O en agua marcada con ^{18}O. ¿Qué producto tiene la marca isotópica en este caso?, ¿el ion acetato o el 1-pentanol?

Se llega a conclusiones idénticas en estudios estereoquímicos. La saponificación de ésteres de alcoholes ópticamente activos procede con *retención de la configuración*.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-C(H)(C_6H_5)(CH_3) \xrightarrow[\text{etanol-agua}]{\text{KOH}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OK + HO-C(H)(C_6H_5)(CH_3)$$

Acetato de (*R*)-(+)-1-feniletilo — Acetato de potasio — Alcohol (*R*)-(+)-1-feniletílico (80% de rendimiento; igual pureza óptica que la del éster)

Ninguno de los enlaces al centro de quiralidad se rompe cuando el hidróxido ataca al grupo carbonilo. Si hubiera ocurrido una reacción S_N2, hubiera tenido lugar una inversión de configuración en el centro de quiralidad, para obtener alcohol (*S*)-(−)-1-feniletílico.

En una extensión del trabajo descrito en la sección anterior, Bender demostró que la hidrólisis de los ésteres en medio básico, como la hidrólisis en ácidos, se efectuaba pasando por un intermediario tetraédrico. La naturaleza del experimento fue la misma, y los resultados fueron parecidos a los que se observaron en la reacción catalizada por ácidos. El benzoato de etilo enriquecido con ^{18}O en el oxígeno carbonílico se sometió a hidrólisis en medio básico y se aislaron muestras antes de que la saponificación fuera completa. Se vio que el benzoato de etilo recuperado había perdido una parte de su marca isotópica, en concordancia con la formación de un intermediario tetraédrico.

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H_2O \underset{}{\overset{HO^-}{\rightleftharpoons}} C_6H_5C(OH)_2OCH_2CH_3 \underset{}{\overset{HO^-}{\rightleftharpoons}} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H_2O$$

Benzoato de etilo (marcado con ^{18}O) — Agua — Intermediario tetraédrico — Benzoato de etilo — Agua (marcada con ^{18}O)

Todo lo anterior, la observación de la cinética de segundo orden, el ataque nucleofílico en el grupo carbonilo y la intervención de un intermediario tetraédrico, se explica en el mecanismo 20.4. Como el mecanismo catalizado por ácidos, tiene dos etapas distintas, que son la formación del intermediario tetraédrico y su disociación siguiente. Todos los pasos son reversibles, excepto el último. La constante de equilibrio para la sustracción del protón del ácido

MECANISMO 20.4 Hidrólisis de ésteres en solución básica

Paso 1: Adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo

$$HO^{-} + RC(=O)OR' \rightleftharpoons RC(O^{-})(OH)OR'$$

Ion hidróxido — Éster — Forma aniónica del intermediario tetraédrico

Paso 2: Transferencia de protón a la forma aniónica del intermediario tetraédrico

$$RC(O^{-})(OH)OR' + H{-}OH \rightleftharpoons RC(OH)(OH)OR' + {}^{-}OH$$

Forma aniónica del intermediario tetraédrico — Agua — Intermediario tetraédrico — Ion hidróxido

Paso 3: Disociación del intermediario tetraédrico

$$HO^{-} + RC(OH)(OH)OR' \rightleftharpoons H_2O + RC(=O)OH + {}^{-}OR'$$

Ion hidróxido — Intermediario tetraédrico — Agua — Ácido carboxílico — Ion alcóxido

Paso 4: Los pasos de transferencia de protones forman un alcohol y un anión carboxilato

$$R'O^{-} + H{-}OH \rightleftharpoons R'O{-}H + {}^{-}OH$$

Ion alcóxido — Agua — Alcohol — Ion hidróxido

$$RC(=O)O{-}H + {}^{-}OH \longrightarrow RC(=O)O^{-} + H_2O$$

Ácido carboxílico (ácido más fuerte) — Ion hidróxido (base más fuerte) — Ion carboxilato (base más débil) — Agua (ácido más débil)

carboxílico por el hidróxido es tan grande, que el último paso, el 4, es irreversible para todo fin e intento, lo que hace que la reacción total sea irreversible.

Los pasos 2 y 4 son reacciones de transferencia de protones, y son muy rápidos. La adición nucleofílica al grupo carbonilo tiene mayor energía de activación que la disociación del intermediario tetraédrico; el paso 1 es el que determina la velocidad.

PROBLEMA 20.12

Con base en el mecanismo general de hidrólisis de ésteres que se muestra en el mecanismo 20.4, escriba una secuencia análoga de pasos para la saponificación del benzoato de etilo.

20.11 REACCIONES DE ÉSTERES CON AMONIACO Y AMINAS

Los ésteres reaccionan con amoniaco y forman amidas.

$$\underset{\text{Éster}}{RCOR'} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \longrightarrow \underset{\text{Amida}}{RCNH_2} + \underset{\text{Alcohol}}{R'OH}$$

El amoniaco es más nucleofílico que el agua y es posible efectuar esta reacción usando amoniaco acuoso.

$$\underset{\text{2-Metilpropenoato de metilo}}{H_2C{=}C(CH_3)COCH_3} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \xrightarrow{H_2O} \underset{\substack{\text{2-Metilpropenamida}\\(75\%)}}{H_2C{=}C(CH_3)CNH_2} + \underset{\text{Alcohol metílico}}{CH_3OH}$$

Las aminas, que son derivados sustituidos del amoniaco, reaccionan en forma parecida:

$$\underset{\text{Fluoroacetato de etilo}}{FCH_2COCH_2CH_3} + \underset{\text{Ciclohexilamina}}{C_6H_{11}{-}NH_2} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\substack{N\text{-Ciclohexilfluoroacetamida}\\(61\%)}}{FCH_2CNH{-}C_6H_{11}} + \underset{\text{Alcohol etílico}}{CH_3CH_2OH}$$

La amina debe ser primaria (RNH_2) o secundaria (R_2NH). Las aminas terciarias (R_3N) no pueden formar amidas, porque no tienen protón en el nitrógeno que pueda ser sustituido por un grupo acilo.

PROBLEMA 20.13

Escriba la estructura del producto que se espera obtener en la siguiente reacción:

$$\text{(lactona de 5 miembros con } CH_3\text{, C=O)} + CH_3NH_2 \longrightarrow$$

La reacción del amoniaco y las aminas con ésteres sigue el mismo mecanismo general que otras reacciones de sustitución nucleofílica en el acilo (mecanismo 20.5). Se forma un intermediario tetraédrico en la primera etapa del proceso, y en la segunda etapa se disocia.

20.12 TIOÉSTERES

Los productos de la sustitución nucleofílica en el acilo de un tioéster son un tiol y un derivado del ácido carboxílico. El mecanismo es análogo al que se ha visto en sus contrapartes de éster oxigenado.

$$\underset{\text{Tioéster}}{RC{-}SR'} + \underset{\text{Nucleófilo}}{:Nu{-}H} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Derivado de ácido}\\\text{carboxílico}}}{RC{-}\ddot{N}u} + \underset{\text{Tiol}}{R'S{-}H}$$

MECANISMO 20.5 Formación de amidas por la reacción de una amina secundaria con un éster etílico

Reacción general:

$$RC(=O)OCH_2CH_3 + (CH_3)_2NH \longrightarrow RC(=O)N(CH_3)_2 + CH_3CH_2OH$$

Éster etílico | Dimetilamina | Amida | Etanol

Etapa 1: La amina se adiciona al grupo carbonilo del éster para formar un intermediario tetraédrico. Este intermediario es análogo a la carbinolamina que se forma por la adición de una amina a un aldehído o cetona.

$$RC(=\ddot{O}:)—\ddot{O}CH_2CH_3 + (CH_3)_2\ddot{N}H \longrightarrow R—C(:\ddot{O}H)(:N(CH_3)_2)—\ddot{O}CH_2CH_3$$

Éster etílico | Dimetilamina | Intermediario tetraédrico

Etapa 2: El intermediario tetraédrico se disocia y forma una amida. Los enlaces O—H y C—O se pueden romper en el mismo paso, o en pasos separados.

$$(CH_3)_2\ddot{N}H + R—C(H\ddot{O}:)(:N(CH_3)_2)—\ddot{O}CH_2CH_3 \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{N}H_2 + RC(=\ddot{O}:)—\ddot{N}(CH_3)_2 + {}^{-}:\ddot{O}CH_2CH_3$$

Dimetilamina | Intermediario tetraédrico | Ion dimetilamonio | Amida | Ion etóxido

Las transferencias de protón convierten al ion amonio y al ion etóxido en sus formas estables en las condiciones de reacción.

$$(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2 + {}^{-}:\ddot{O}CH_2CH_3 \longrightarrow (CH_3)_2\ddot{N}H + H\ddot{O}CH_2CH_3$$

Ion dimetilamonio | Ion etóxido | Dimetilamina | Etanol

$$CH_3C(=O)SCH_2CH_2OC_6H_5 + CH_3OH \xrightarrow{HCl} CH_3C(=O)OCH_3 + HSCH_2CH_2OC_6H_5$$

Etanotioato de *S*-2-fenoxietilo | Metanol | Acetato de metilo | 2-Fenoxietanotiol (90%)

PROBLEMA 20.14

Escriba la estructura del intermediario tetraédrico que se forma en la reacción que se acaba de describir.

Las reacciones en las que $\Delta G°$ es negativa se llaman *exergónicas*.

En términos del *equilibrio*, $\Delta G°$ es más negativa para la hidrólisis de tioésteres que para la de ésteres oxigenados. Esto respalda la consideración de que el grupo carbonilo de un tioéster (O═C—S) está menos estabilizado que el O═C—O. Sin embargo, el distinto grado de estabilización del grupo carbonilo no se refleja en la *velocidad* de la hidrólisis. Los tioésteres sufren hidrólisis con velocidades comparables a las de los ésteres oxigenados, tanto en ácidos como en bases.

Sin embargo, los tioésteres son mucho más reactivos hacia los nucleófilos de amina que los ésteres oxigenados, lo que es una de las propiedades que contribuye a su importancia en la bioquímica. Muchas reacciones bioquímicas implican la *transferencia de acilo*, que es la misma que la sustitución nucleofílica en el acilo. El tioéster *acetil coenzima A* sirve para el mismo fin en las células que el cloruro de acetilo y el anhídrido acético en el laboratorio: transferir grupos acetilo a alcoholes, aminas y varios otros nucleófilos.

Acetil coenzima A ($CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$)

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal, que regula el ritmo cardiaco y también el ciclo de vigilia-sueño.

Por ejemplo, la hormona *melatonina* se biosintetiza por un proceso en el que el primer paso es una transferencia de grupo acetilo, catalizada por enzima del azufre de la acetil coenzima A, al grupo $—NH_2$ de la serotonina.

Serotonina → (Serotonina *N*-acetiltransferasa; Acetil coenzima A) → *N*-Acetilserotonina → Melatonina

En el capítulo 26 se detallan procesos de biosíntesis, y en muchos de ellos la acetil coenzima A tiene una función sobresaliente.

20.13 AMIDAS

Propiedades físicas de las amidas: Ya antes, en este capítulo, se relacionó la estructura de las amidas con su reactividad en la sustitución nucleofílica el acilo, subrayando la interacción del par de electrones solitario del nitrógeno con el grupo carbonilo.

Formamida

La deslocalización del par electrónico no compartido del nitrógeno disminuye el carácter positivo del carbono carbonílico, y hace que las amidas sean menos reactivas que otros derivados de ácido carboxílico ante el ataque de nucleófilos.

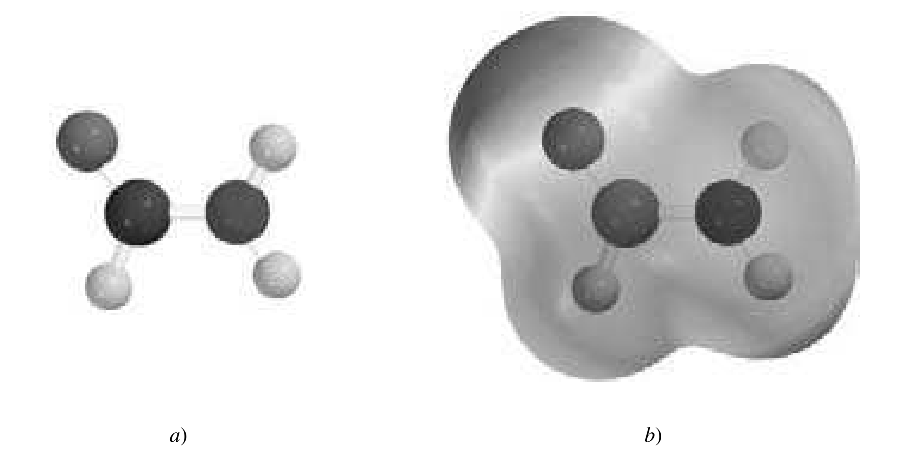


FIGURA 20.2 *a*) La formamida ($HCONH_2$) es plana. Tanto el carbono como el nitrógeno tienen hibridación sp^2. *b*) La región de máxima carga negativa se concentra cerca del oxígeno; la de la máxima carga positiva está cerca de los hidrógenos del grupo NH_2. (Vea sección a color, p. C-13.)

Además de influir sobre las propiedades químicas, la deslocalización electrónica en las amidas afecta sus propiedades físicas. Por ejemplo, el momento dipolar de la formamida es 3.7 D, y su mapa de potencial electrostático (figura 20.2) muestra la carga positiva concentrada en los hidrógenos del grupo NH_2 y la carga negativa en el oxígeno carbonílico. Esta combinación se presta bien a la formación de puentes de hidrógeno entre el enlace N—H de una molécula y el oxígeno carbonílico de otra. La figura 20.3 ilustra los puentes de hidrógeno entre una molécula de formamida y otras tres.

Las fuerzas intermoleculares, en especial en los puentes de hidrógeno, son evidentes con frecuencia cuando se comparan los puntos de ebullición de compuestos en los que se pueden formar, con los de otros donde no se forman. Al comparar la acetamida con 2-metilpropeno y con acetona, se observa que hay fuerzas intermoleculares considerablemente mayores en la acetamida, que se atribuyen principalmente a los puentes de hidrógeno.

	$(CH_3)_2C{=}CH_2$ 2-Metilpropeno	CH_3COCH_3 Acetona	CH_3CONH_2 Acetamida
Momento dipolar, D	0.5	2.8	3.9
Punto de ebullición, °C	−7	56	221
¿Son posibles puentes de hidrógeno entre moléculas?	No	No	Sí

FIGURA 20.3 Puentes de hidrógeno en la formamida. La molécula de formamida, indicada con el cuadro gris, puede formar puentes de hidrógeno con otras tres moléculas de formamida.

El número de sustituyentes en el nitrógeno determina cuántos puentes de hidrógeno son posibles. Por ejemplo, la *N*,*N*-dimetilacetamida no tiene enlaces N—H y su ausencia hace que sus puntos de fusión y de ebullición sean menores que los de la *N*-metilacetamida. Al continuar la progresión se ve que la *N*-metilacetamida, que tiene un enlace N—H, tiene menores puntos de fusión y de ebullición que la acetamida, que tiene dos de esos enlaces.

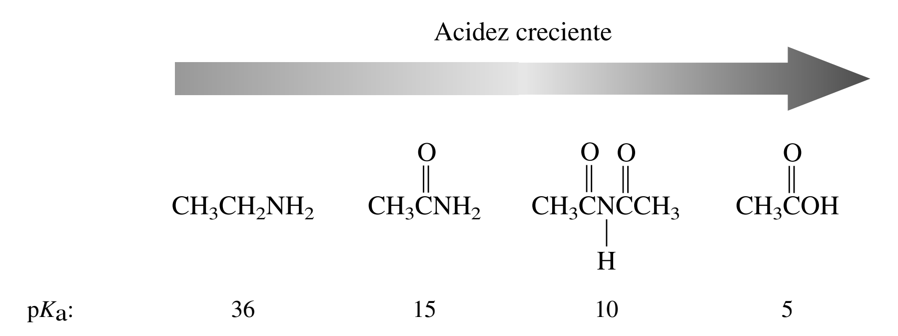
	N,*N*-Dimetilacetamida	*N*-Metilacetamida	Acetamida
Momento dipolar, D	3.8	4.4	3.9
Punto de fusión, °C	−20	31	80
Punto de ebullición, °C	165	206	221
Cantidad de enlaces N—H	0	1	2

PROBLEMA 20.15

Compare la *N*-metilacetamida (vea el párrafo anterior) con sus amidas isómeras, propanamida y *N*,*N*-dimetilformamida. ¿Cuál tiene el punto de ebullición más alto? ¿Y cuál el más bajo?

Los puentes de hidrógeno intermoleculares en las amidas, junto con la geometría plana del grupo funcional amida, son los dos factores más importantes que determinan la conformación de las cadenas de las proteínas. En el capítulo 27 se aprenderá más sobre este aspecto.

Acidez de las amidas: Ya que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el grupo N—H de una amida es un ácido más débil que el O—H de un ácido carboxílico. Las amidas típicas tienen valores de pK_a cercanos a 16, que las hace aproximadamente de la misma acidez que el agua. La presencia del grupo carbonilo hace que las amidas sean ácidos más fuertes y bases más débiles que las aminas. Las amidas en que están unidos dos grupos carbonilo con el mismo nitrógeno se llaman **imidas**, y tienen valores de pK_a cercanos a 10, parecidos a los de las β-dicetonas.



Síntesis de las amidas: En las tablas 20.1, 20.2 y 20.5 se incluyeron sustituciones nucleofílicas en acilo que son útiles para preparar amidas por reacción de aminas con cloruros de acilo, anhídridos y ésteres, respectivamente. Son los métodos más comunes para la síntesis de amidas en el laboratorio.

Debido a que la acilación de aminas con cloruros de acilo y anhídridos forma un ácido como uno de los productos (HCl con cloruros de acilo, un ácido carboxílico con un anhídrido), la síntesis eficiente de amidas requiere atención en su estequiometría.

Dos equivalentes molares de la amina se requieren en la reacción con cloruros de acilo y anhídridos de ácido; una molécula de amina se comporta como nucleófilo y la segunda como base de Brønsted.

$$2R_2NH + R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_2 + R_2\overset{+}{N}H_2\ Cl^-$$

Amina | Cloruro de acilo | Amida | Clorhidrato de la amina

$$2R_2NH + R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R' \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_2 + R_2\overset{+}{N}H_2\ {}^{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$$

Amina | Anhídrido de ácido | Amina | Carboxilato de la amina

Es posible usar sólo un equivalente molar de la amina en estas reacciones si está presente alguna otra base, como hidróxido de sodio, en la mezcla de reacción, para que reaccione con el cloruro de hidrógeno o el ácido carboxílico que se forman. Es un procedimiento útil en casos en que la amina es costosa, o que sólo se consigue en pequeñas cantidades.

Los ésteres y las aminas reaccionan con una relación molar de 1:1 para formar amidas. No se forma un producto ácido a partir del éster, por lo que no se requiere base adicional.

$$R_2NH + R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \longrightarrow R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_2 + CH_3OH$$

Amina | Éster metílico | Amida | Metanol

PROBLEMA 20.16

Escriba una ecuación que indique la preparación de las amidas siguientes, partiendo del derivado de ácido carboxílico indicado.

a) $(CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ a partir de un cloruro de acilo

b) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_3$ a partir de un anhídrido de ácido

c) $H\overset{O}{\overset{\|}{C}}N(CH_3)_2$ a partir de un éster metílico

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Las amidas del tipo $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ se obtienen por acilación del amoniaco.

$$(CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl + 2NH_3 \longrightarrow (CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2 + NH_4Cl$$

Cloruro de 2-metilpropanoílo | Amoniaco | 2-Metilpropanamida | Cloruro de amonio

Se necesitan dos moléculas de amoniaco, porque su acilación produce, además de la amida que se persigue, una molécula de cloruro de hidrógeno. El cloruro de hidrógeno (un ácido) reacciona con el amoniaco (una base) y forman cloruro de amonio.

Todas estas reacciones proceden por adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo. La disociación del intermediario tetraédrico se efectúa en la dirección que conduce a la amida.

$$\underset{\text{Agente acilante}}{\mathrm{RC(=O)X}} + \underset{\text{Amina}}{\mathrm{R'_2\ddot{N}H}} \rightleftharpoons \underset{\text{Intermediario tetraédrico}}{\mathrm{RC(OH)(X)(NR'_2)}} \rightleftharpoons \underset{\text{Amida}}{\mathrm{RC(=O)NR'_2}} + \underset{\text{Ácido conjugado del grupo saliente}}{\mathrm{HX}}$$

El grupo carbonilo de una amida se estabiliza en mayor grado que el de un cloruro de acilo, un anhídrido de ácido o un éster; las amidas se forman con rapidez y con altos rendimientos, a partir de cada uno de esos derivados de ácidos carboxílicos.

A veces las amidas se preparan en forma directa a partir de los ácidos carboxílicos y las aminas, mediante un proceso en dos etapas. El primer paso es una reacción ácido-base en la que se combinan el ácido y la amina, para formar una sal de carboxilato de amonio. Al calentarla, esta sal de carboxilato de amonio pierde agua y forma una amida.

$$\underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{RC(=O)OH}} + \underset{\text{Amina}}{\mathrm{R'_2NH}} \longrightarrow \underset{\text{Carboxilato de amonio}}{\mathrm{RC(=O)O^-\ \ R'_2\overset{+}{N}H_2}} \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\text{Amida}}{\mathrm{RC(=O)NR'_2}} + \underset{\text{Agua}}{\mathrm{H_2O}}$$

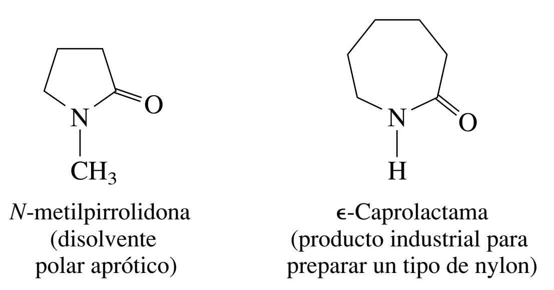
En la práctica se pueden combinar ambos pasos en una sola operación, con sólo calentar juntos un ácido carboxílico y una amina:

$$\underset{\text{Ácido benzoico}}{\mathrm{C_6H_5C(=O)OH}} + \underset{\text{Anilina}}{\mathrm{C_6H_5NH_2}} \xrightarrow{225°\mathrm{C}} \underset{\substack{N\text{-Fenilbenzamida} \\ (80\ \text{a}\ 84\%)}}{\mathrm{C_6H_5C(=O)NHC_6H_5}} + \underset{\text{Agua}}{\mathrm{H_2O}}$$

En general, estos métodos térmicos de preparar amidas se limitan. Con frecuencia, en el laboratorio se preparan amidas a partir de cloruros de acilo, anhídridos de ácido o ésteres, que son los métodos generales que el lector debe aplicar para resolver problemas de síntesis.

20.14 LACTAMAS

Las **lactamas** son amidas cíclicas y son análogas a las lactonas, que son ésteres cíclicos. La mayor parte de las lactamas se conocen por sus nombres comunes, como se ilustra en los siguientes ejemplos.



N-metilpirrolidona (disolvente polar aprótico) — ϵ-Caprolactama (producto industrial para preparar un tipo de nylon)

Así como las amidas son más estables que los ésteres, las lactamas son más estables que las lactonas. Entonces, aunque son raras las β-lactonas (sección 19.15), las β-lactamas están entre los productos mejor conocidos de la industria farmacéutica. Los antibióticos penicilina y cefalosporina, tan útiles para tratar las infecciones bacterianas, son β-lactamas; se acostumbra llamarlos *antibióticos β-lactámicos*.

Penicilina G

Cefalexina

Estos antibióticos inhiben una enzima bacteriana que es esencial para la formación de su pared celular. Un sitio nucleofílico de la enzima reacciona con el grupo carbonilo del anillo de cuatro miembros, y se abre el anillo para acilar la enzima. Una vez acilado su sitio nucleofílico, la enzima ya no es activa y las bacterias mueren. Los anillos β-lactámicos de las penicilinas y cefalosporinas combinan exactamente el nivel correcto de estabilidad en medios acuosos, y de reactividad hacia la sustitución nucleofílica, por lo que son agentes acilantes efectivos contra esta enzima bacteriana crítica.

20.15 HIDRÓLISIS DE LAS AMIDAS

Las amidas son los derivados de ácidos carboxílicos menos reactivos, y la única reacción de sustitución nucleofílica en el acilo en que participan es la hidrólisis. Las amidas son bastante estables en agua, pero el enlace amida se rompe al calentarlas en presencia de ácidos o bases fuertes. En forma nominal, esta ruptura produce una amina y un ácido carboxílico. Sin embargo, la amina se protona en medio ácido y forma un ion amonio:

$$RC(=O)NR'_2 + H_3O^+ \longrightarrow RC(=O)OH + R'_2\overset{+}{N}H_2$$

Amida — Ion hidronio — Ácido carboxílico — Ion amonio

En medio básico, se desprotona el ácido carboxílico y forma un ion carboxilato:

$$RC(=O)NR'_2 + HO^- \longrightarrow RC(=O)O^- + R'_2NH$$

Amida — Ion hidróxido — Ion carboxilato — Amina

Las reacciones ácido-base que se efectúan después de romperse el enlace de la amida hacen que en ambos casos la hidrólisis sea irreversible. La amina producida se protona en medio ácido; el ácido carboxílico se desprotona en medio básico.

$$CH_3CH_2CH(C_6H_5)C(=O)NH_2 \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ H_2SO_4} CH_3CH_2CH(C_6H_5)C(=O)OH + \overset{+}{N}H_4\ HSO_4^-$$

2-Fenilbutanamida — Ácido 2-fenilbutanoico (88 a 90%) — Hidrógeno sulfato de amonio

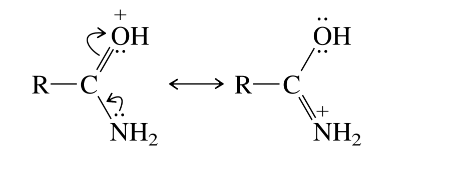
$$CH_3C(=O)NH-C_6H_4-Br \xrightarrow[\text{etanol-agua, calor}]{KOH} CH_3C(=O)O^-\ K^+ + H_2N-C_6H_4-Br$$

N-(4-Bromofenil)acetamida (*p*-bromoacetanilida) — Acetato de potasio — *p*-Bromoanilina (95%)

Desde la perspectiva del mecanismo, la hidrólisis de las amidas es parecida a la de otros derivados de ácidos carboxílicos. El mecanismo de la hidrólisis en medio ácido se presenta en el mecanismo 20.6; se efectúa en dos etapas: en la primera se forma un intermediario tetraédrico, que se disocia en la segunda.

La amida se activa hacia el ataque nucleofílico por la protonación de su oxígeno carbonílico. El catión que se produce en este paso se estabiliza por resonancia, donde interviene el par solitario del nitrógeno, y es más estable que el intermediario en el que se protona el nitrógeno de la amida.

Protonación del oxígeno carbonílico



Formas de resonancia más estables de una amida *O*-protonada

Protonación del nitrógeno de la amida

$$R{-}C({=}O){-}\overset{+}{N}H_3$$

Un ion acilamonio; la carga positiva se localiza en el nitrógeno

Una vez formado, el intermediario *O*-protonado es atacado por una molécula de agua en el paso 2. El intermediario que se forma en este paso pierde un protón en el paso 3, para conver-

MECANISMO 20.6 Hidrólisis de las amidas en solución ácida

Los pasos 1 a 3 muestran la formación del intermediario tetraédrico.

Paso 1: Protonación del oxígeno carbonílico de la amida

$$RC({=}O)NH_2 + H{-}\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons RC({=}\overset{+}{O}H)NH_2 + H_2O$$

Amida — Ion hidronio — Forma protonada de la amida — Agua

Paso 2: Adición nucleofílica de agua a la forma protonada de la amida

$$H_2O + RC({=}\overset{+}{O}H)NH_2 \rightleftharpoons RC(OH)(NH_2)\overset{+}{O}H_2$$

Agua — Forma protonada de la amida — Ácido conjugado del intermediario tetraédrico

Paso 3: Desprotonación del ion oxonio para llegar a la forma neutra del intermediario tetraédrico

$$RC(OH)(NH_2)\overset{+}{O}H_2 + H_2O \rightleftharpoons RC(OH)_2NH_2 + H{-}\overset{+}{O}H_2$$

Ácido conjugado del intermediario tetraédrico — Agua — Intermediario tetraédrico — Ion hidronio

(*continúa*)

MECANISMO 20.6 Hidrólisis de las amidas en solución ácida (*continuación*)

La disociación del intermediario tetraédrico se muestra en los pasos 4 a 6.

Paso 4: Protonación del intermediario tetraédrico en el nitrógeno del amino

$$RC(OH)_2\ddot{N}H_2 + H_3O^+ \rightleftharpoons RC(OH)_2\overset{+}{N}H_3 + H_2O$$

Intermediario tetraédrico — Ion hidronio — Ion amonio — Agua

Paso 5: Disociación de la forma *N*-protonada del intermediario tetraédrico para formar amoniaco y la forma protonada del ácido carboxílico

$$RC(OH)_2\overset{+}{N}H_3 \rightleftharpoons RC(=\overset{+}{O}H)OH + :NH_3$$

Ion amonio — Forma protonada del ácido carboxílico — Amoniaco

Paso 6: Procesos de transferencia de protones, que producen el ion amonio y el ácido carboxílico

$$H_3O^+ + :NH_3 \longrightarrow H_2O + \overset{+}{N}H_4$$

Ion hidronio — Amoniaco — Agua — Ion amonio

$$RC(=\overset{+}{O}H)OH + H_2O \longrightarrow RC(=O)OH + H_3O^+$$

Forma protonada del ácido carboxílico — Agua — Ácido carboxílico — Ion hidronio

tirse en la forma neutra del intermediario tetraédrico. Este intermediario tetraédrico tiene unido su grupo amino (—NH_2) a un carbono con hibridación sp^3, y este grupo amino es el sitio en el que se efectúa la protonación en el paso 4. La ruptura del enlace carbono-nitrógeno en el paso 5 produce la forma protonada del ácido carboxílico, junto con una molécula de amoniaco. En solución ácida se protona el amoniaco y forma ion amonio, como se muestra en el paso 6. El paso de la protonación tiene una constante de equilibrio tan grande, que la reacción general es irreversible.

PROBLEMA 20.17

Con base en el mecanismo general de la hidrólisis de amidas en solución ácida, mecanismo 20.6, escriba una secuencia análoga de pasos para la hidrólisis de la acetanilida, $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHC_6H_5$.

MECANISMO 20.7 Hidrólisis de las amidas en solución básica

Paso 1: Adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo

$$HO^- + RC(=O)NH_2 \rightleftharpoons RC(O^-)(OH)NH_2$$

Ion hidróxido — Amida — Forma aniónica del intermediario tetraédrico

Paso 2: Transferencia de protón a la forma aniónica del intermediario tetraédrico

$$RC(O^-)(OH)NH_2 + H{-}OH \rightleftharpoons RC(OH)(OH)NH_2 + {}^-OH$$

Forma aniónica del intermediario tetraédrico — Agua — Intermediario tetraédrico — Ion hidróxido

Paso 3: Protonación del nitrógeno del amino del intermediario tetraédrico

$$RC(OH)(OH)NH_2 + H{-}OH \rightleftharpoons RC(OH)(OH)\overset{+}{N}H_3 + {}^-OH$$

Intermediario tetraédrico — Agua — Ion amonio — Ion hidróxido

Paso 4: Disociación de la forma *N*-protonada del intermediario tetraédrico

$$HO^- + RC(OH)(OH)\overset{+}{N}H_3 \longrightarrow H_2O + RC(=O)OH + :NH_3$$

Ion hidróxido — Ion amonio — Agua — Ácido carboxílico — Amoniaco

Paso 5: Formación irreversible del anión carboxilato

$$RC(=O)O{-}H + {}^-OH \longrightarrow RC(=O)O^- + H_2O$$

Ácido carboxílico (ácido más fuerte) — Ion hidróxido (base más fuerte) — Ion carboxilato (base más débil) — Agua (ácido más débil)

En medio básico se forma el intermediario tetraédrico de manera análoga a la que se propuso para la saponificación de un éster. Los pasos 1 y 2 del mecanismo 20.7 muestran la formación de un intermediario tetraédrico en la hidrólisis básica de amidas. En el paso 3, el grupo amino, básico, del intermediario tetraédrico, sustrae un protón del agua, y en el paso 4 se disocia el ion de amonio derivado. La conversión del ácido carboxílico en su correspondiente anión carboxilato, en el paso 5, completa el proceso, y hace que la reacción total sea irreversible.

Polímeros de condensación: poliamidas y poliésteres

Todas las fibras son polímeros de uno u otro tipo. El algodón, por ejemplo, es celulosa, y ésta es un polímero natural de la glucosa. La seda y la lana son polímeros naturales de aminoácidos. Una de las metas antiguas de inventores e inversionistas era producir fibras a partir de otros polímeros naturales. Sus primeros esfuerzos consistieron en modificar químicamente las fibras cortas de celulosa obtenidas de la madera, para después procesarlas formando fibras más largas, parecidas a las del algodón y la seda. Estos esfuerzos tuvieron éxito, y las fibras resultantes de celulosa modificada, llamadas de forma general *rayón*, se han producido usando diversas técnicas desde finales del siglo XIX.

Un segundo método consistió en una síntesis química directa de polímeros, uniendo moléculas pequeñas seleccionadas en forma adecuada, para formar una cadena larga. En 1938, E. I. DuPont de Nemours and Company, anunciaron el desarrollo del *nylon*, la primera fibra polimérica sintética.

El líder en las actividades en DuPont fue Wallace H. Carothers,* quien pensó que podía reproducir las propiedades de la seda construyendo una cadena polimérica unida por enlaces de amida, como la seda. Los enlaces amida necesarios se formaron calentando un ácido dicarboxílico con una diamina. El ácido hexanodioico (*ácido adípico*) y la 1,6-hexanodiamina (*hexametilendiamina*) reaccionan formando una sal que, cuando se calienta, produce una **poliamida** llamada *nylon 66*. Los enlaces de amida se forman por una reacción de condensación, y el nylon 66 es un ejemplo de un **polímero de condensación**.

$$\underset{\text{Ácido adípico}}{HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH} + \underset{\text{Hexametilendiamina}}{H_2N(CH_2)_6NH_2} \longrightarrow {}^{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} \; H_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}H_3$$

$$\xrightarrow{\text{calor, } -H_2O} \underset{\text{Nylon 66}}{\left[NH(CH_2)_6NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}} \right]_n}$$

El primer "6" en nylon 66 representa la cantidad de carbonos en la diamina y, el segundo, la cantidad de carbonos en el ácido dicarboxílico. El nylon 66 tuvo un éxito inmediato, e impulsó el desarrollo de una gran cantidad de poliamidas relacionadas, muchas de las cuales también ya encontraron su nicho en el mercado.

Una clase algo distinta de poliamidas es la de las *aramidas*, o *poliamidas aromáticas*. Al igual que el nylon, las aramidas se preparan a partir de un ácido dicarboxílico y una diamina, pero los grupos funcionales están anclados en anillos de benceno. Un ejemplo de aramida es el *Kevlar*, una poliamina derivada del ácido

(*continúa*)

*Vea una relación del papel de Carothers en la creación del nylon, en el *Journal of Chemical Education*, número de septiembre de 1988, pp. 803-808.

PROBLEMA 20.18

Con base en el mecanismo general de la hidrólisis básica, mecanismo 20.7, escriba una secuencia análoga para la hidrólisis de la *N,N*-dimetilformamida, $H\overset{O}{\overset{\|}{C}}N(CH_3)_2$.

20.16 PREPARACIÓN DE NITRILOS

Ya se describieron los dos procedimientos principales de preparación de nitrilos: la sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo por cianuro, y la conversión de aldehídos y cetonas en cianohidrinas. En la tabla 20.6 (p. 880) se repasan aspectos de esas reacciones. Ninguna de las reacciones en la tabla 20.6 es adecuada para aril nitrilos (ArC≡N); estos compuestos se preparan normalmente con una reacción que se describirá en el capítulo 22.

(*continuación*)
1,4-bencenodicarboxílico (*ácido tereftálico*) y de 1,4-bencenodiamina (*p-fenilendiamina*):

$$\left[-NH-C_6H_4-NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \right]_n$$

Kevlar (una poliamida de la clase de las aramidas)

Las fibras de Kevlar son muy resistentes, por lo que es una opción frecuente en aplicaciones donde es importante la relación entre la resistencia y el peso. Por ejemplo, un cable hecho de Kevlar pesa la quinta parte que uno de acero, pero tiene la misma resistencia.

Nomex es otra fibra de aramida. El Kevlar y el Nomex difieren sólo en que el patrón de sustitución en los anillos aromáticos es para, en el Kevlar, pero meta en el Nomex. El Nomex es bien conocido por sus propiedades de resistencia al fuego, y se usa en la ropa protectora de bomberos, astronautas o conductores de coches de carreras.

Los **poliésteres** son una segunda clase de polímeros de condensación, y los principios en que se basa su síntesis son parecidos a los de las poliamidas. La formación éster entre los grupos funcionales de un ácido dicarboxílico y un diol sirven para unir pequeñas moléculas y formar un poliéster largo. El ejemplo más conocido de poliésteres es el *Dacron*, preparado a partir de ácido 1,4-bencenodicarboxílico y de 1,2-etanodiol (*etilenglicol*):

$$\left[-OCH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \right]_n$$

Dacron (un poliéster)

La producción de fibras de poliéster es mayor que la de todos los demás tipos. En Estados Unidos, la producción anual de estas fibras es de 1.6 millones de toneladas, en comparación con 1.4 millones de toneladas de algodón y 1.0 millones de toneladas de nylon. La lana y la seda se quedan muy atrás, con 0.04 y 0.01 millones de toneladas, respectivamente.

No todos los polímeros sintéticos se usan en forma de fibras. Por ejemplo, el *Mylar* es químicamente igual al Dacron, pero se prepara en forma de película, y no de fibra. El *Lexan* es un poliéster que, por su resistencia al impacto, se usa como sustituto de vidrio inastillable. Es un **policarbonato** y tiene la siguiente estructura:

$$\left[-O-C_6H_4-\underset{CH_3}{\overset{CH_3}{C}}-C_6H_4-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}- \right]_n$$

Lexan (un policarbonato)

Se dirá más acerca de los polímeros de condensación en el capítulo 29.

En cuanto a la cantidad de científicos e ingenieros que intervienen, la investigación y el desarrollo en la química de polímeros es una actividad principal de la industria química. La meta inicial de fabricar materiales sintéticos que fueran iguales a las fibras naturales ha sido excedida. Lo importante es que todo esto no comenzó con un descubrimiento al azar, sino con una decisión gerencial de hacer investigación básica en un área específica y respaldarla, aun careciendo de toda garantía de alcanzar con rapidez el éxito.†

†En el número de abril de 1988 del *Journal of Chemical Education* se presentan varios artículos sobre polímeros, entre ellos, una reseña histórica titulada "Polymers Are Everywhere", (pp. 327-334), así como un glosario de términos (pp. 314-319).

Los alquil y aril nitrilos se pueden obtener por deshidratación de amidas.

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2 \longrightarrow RC\equiv N + H_2O$$

Amida (R puede ser alquilo o arilo) — Nitrilo (R puede ser alquilo o arilo) — Agua

Entre los reactivos que se usan para esta reacción está el compuesto P_4O_{10}, conocido con el nombre común de *pentóxido de fósforo*, porque antes se creía que tenía la fórmula molecular P_2O_5. El pentóxido de fósforo es el anhídrido del ácido fosfórico, y se usa en varias reacciones en las que se requieren agentes deshidratantes.

$$(CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2 \xrightarrow[200°C]{P_4O_{10}} (CH_3)_2CHC\equiv N$$

2-Metilpropanamida — 2-Metilpropanonitrilo (69 a 86%)

TABLA 20.6 Preparación de nitrilos

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Sustitución nucleofílica por ion cianuro (secciones 8.1 y 8.11) El ion cianuro es un buen nucleófilo, y reacciona con los halogenuros de alquilo formando nitrilos. La reacción es del tipo S_N2, y se limita a halogenuros de alquilo primarios y secundarios. Los halogenuros de alquilo terciarios sufren eliminación; los halogenuros de arilo y de vinilo no reaccionan.	$:N{\equiv}\bar{C}: + R{-}X \longrightarrow RC{\equiv}N + X^-$ Ion cianuro, Halogenuro de alquilo, Nitrilo, Ion halogenuro $CH_3(CH_2)_8CH_2Cl \xrightarrow[\text{etanol-agua}]{KCN} CH_3(CH_2)_8CH_2CN$ 1-Clorodecano → Undecanonitrilo (95%)
Formación de cianohidrinas (sección 17.7) El cianuro de hidrógeno se adiciona al grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas.	$RC(=O)R' + HCN \longrightarrow RC(OH)(C{\equiv}N)R'$ Aldehído o cetona, Cianuro de hidrógeno, Cianohidrina $CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_3 \xrightarrow[H_3O^+]{KCN} CH_3CH_2C(OH)(CN)CH_2CH_3$ 3-Pentanona → Cianohidrina de la 3-pentanona (75%)

PROBLEMA 20.19

Indique cómo se podría usar alcohol etílico para preparar *a*) CH_3CN y *b*) CH_3CH_2CN. Junto con el alcohol etílico se podrán usar todos los reactivos inorgánicos necesarios.

20.17 HIDRÓLISIS DE NITRILOS

Los nitrilos se consideran derivados de los ácidos carboxílicos porque por hidrólisis se convierten en ácidos carboxílicos. Las condiciones que se requieren son parecidas a las de la hidrólisis de amidas: calentamiento en ácido o base acuosos durante varias horas. Como en la hidrólisis de las amidas, la hidrólisis de los nitrilos es irreversible en presencia de ácidos o bases. La hidrólisis en medio ácido forma ion amonio y un ácido carboxílico.

$$RC{\equiv}N + H_2O + H_3O^+ \longrightarrow RC(=O)OH + \overset{+}{N}H_4$$

Nitrilo, Agua, Ion hidronio, Ácido carboxílico, Ion amonio

$$O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2CN \xrightarrow[\text{calor}]{H_2O,\ H_2SO_4} O_2N{-}C_6H_4{-}CH_2C(=O)OH$$

Cianuro de *p*-nitrobencilo → Ácido *p*-nitrofenilacético (92 a 95%)

En base acuosa, el ion hidróxido sustrae un protón del ácido carboxílico. Para aislar el ácido se requiere un paso posterior de acidulación.

$$\underset{\text{Nitrilo}}{RC\equiv N} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{HO^-} \longrightarrow \underset{\text{Ion carboxilato}}{RC(=O)O^-} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3}$$

$$\underset{\text{Undecanonitrilo}}{CH_3(CH_2)_9CN} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. KOH, } H_2O\text{, calor}} \underset{\text{Ácido undecanoico (80\%)}}{CH_3(CH_2)_9C(=O)OH}$$

Los cuatro primeros pasos del mecanismo de la hidrólisis de nitrilos en solución básica aparecen en el mecanismo 20.8. En esos pasos, el nitrilo se convierte en una amida, que a continuación forma los productos de la hidrólisis de acuerdo con el mecanismo de hidrólisis de amidas, mecanismo 20.7.

El mecanismo catalizado por ácidos, para la hidrólisis de nitrilos, también forma la amida como intermediario. En el problema 20.20 se pide proponer un mecanismo para ese proceso.

PROBLEMA 20.20

Sugiera un mecanismo razonable para la conversión de un nitrilo (RCN) en la amida correspondiente, en ácido acuoso.

Los nucleófilos distintos del agua también se pueden adicionar al triple enlace carbono-nitrógeno de los nitrilos. En la próxima sección se verá una aplicación de esa adición nucleofílica en síntesis orgánica.

20.18 ADICIÓN DE REACTIVOS DE GRIGNARD A NITRILOS

El enlace triple carbono-nitrógeno de los nitrilos es mucho menos reactivo hacia adición nucleofílica que el enlace doble de los aldehídos y las cetonas. Sin embargo, los nucleófilos fuertemente básicos, como los reactivos de Grignard, sí reaccionan con los nitrilos en una reacción que tiene valor en síntesis:

$$\underset{\text{Nitrilo}}{RC\equiv N} + \underset{\text{Reactivo de Grignard}}{R'MgX} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} \underset{\text{Imina}}{RC(=NH)R'} \xrightarrow[\text{calor}]{H_3O^+} \underset{\text{Cetona}}{RC(=O)R'}$$

La imina formada por la adición nucleofílica del reactivo de Grignard al nitrilo por lo general no se aísla, sino que se hidroliza directamente para llegar a una cetona. La secuencia general se usa como un método de preparar cetonas.

$$\underset{m\text{-(Trifluorometil)benzonitrilo}}{m\text{-}F_3C\text{-}C_6H_4\text{-}CN} + \underset{\text{Yoduro de metilmagnesio}}{CH_3MgI} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+\text{, calor}]{\text{1. éter dietílico}} \underset{m\text{-(Trifluorometil)acetofenona (79\%)}}{m\text{-}F_3C\text{-}C_6H_4\text{-}C(=O)CH_3}$$

MECANISMO 20.8 Hidrólisis de los nitrilos en solución básica

Reacción general: Los nitrilos se hidrolizan en medio básico para formar amoniaco y un ion carboxilato. El intermediario es una amida

$$\underset{\text{Nitrilo}}{RC{\equiv}N} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Amida}}{RCNH_2 \; (C{=}O)} \xrightarrow{HO^-} \underset{\text{Ion carboxilato}}{RCO^- \; (C{=}O)} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3}$$

Paso 1: El hidróxido se adiciona al enlace triple carbono-nitrógeno. Este paso es análogo a la adición nucleofílica a un grupo carbonilo.

$$\underset{\text{Hidróxido}}{H\ddot{O}:^-} + \underset{\text{Nitrilo}}{RC{\equiv}N:} \rightleftharpoons RC(\ddot{O}H){=}\ddot{N}:^-$$

Paso 2: El producto del paso 1 es la base conjugada de un iminoácido, al cual se convierte por sustracción de un protón del agua.

$$RC(\ddot{O}H){=}\ddot{N}:^- + \underset{\text{Agua}}{H{-}\ddot{O}{-}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Iminoácido}}{RC(\ddot{O}H){=}\ddot{N}{-}H} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{^-:\ddot{O}{-}H}$$

Paso 3: La sustracción del protón del oxígeno del iminoácido forma la base conjugada de una amida.

$$\underset{\text{Iminoácido}}{RC(\ddot{O}{-}H){=}\ddot{N}{-}H} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{^-:\ddot{O}{-}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Base conjugada de la amida}}{RC({=}\ddot{O}:){-}\ddot{N}^-{-}H} + \underset{\text{Agua}}{H{-}\ddot{O}{-}H}$$

Paso 4: La base conjugada de la amida sustrae un protón del agua.

$$\underset{\text{Base conjugada de la amida}}{RC({=}\ddot{O}:){-}\ddot{N}^-{-}H} + \underset{\text{Agua}}{H{-}\ddot{O}{-}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Amida}}{RC({=}\ddot{O}:){-}\ddot{N}H{-}H} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{^-:\ddot{O}{-}H}$$

La amida que se forma en este paso sufre entonces una hidrólisis básica de acuerdo con el proceso del mecanismo 20.7.

PROBLEMA 20.21

Escriba una ecuación que muestre cómo se podría preparar etil fenil cetona a partir de propanonitrilo y un reactivo de Grignard. ¿Cuál es la estructura de la imina intermediaria?

Los reactivos de organolitio reaccionan de la misma forma, y se usan con frecuencia en lugar de los reactivos de Grignard.

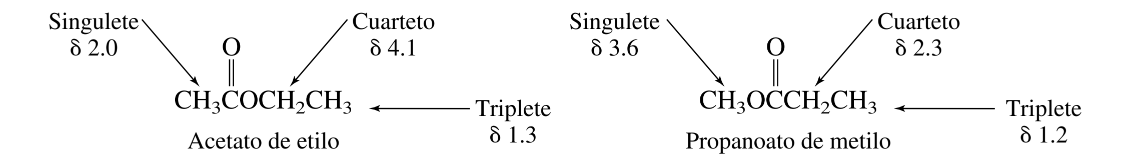
20.19 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS DERIVADOS DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Infrarrojo: La espectroscopia infrarroja es muy útil para identificar los derivados de ácidos carboxílicos. La vibración de alargamiento del carbonilo es muy fuerte, y su posición es sensible a la naturaleza del grupo carbonilo. En general, los sustituyentes que donan electrones disminuyen el carácter de enlace doble entre el carbono y el oxígeno, y disminuye la frecuencia del alargamiento. Se observan dos absorciones distintas para las vibraciones de alargamiento, simétrica y antisimétrica, de la función anhídrido.

$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$
Cloruro de acetilo	Anhídrido acético	Acetato de metilo	Acetamida
$\nu_{C=O} = 1\,822\ cm^{-1}$	$\nu_{C=O} = 1\,748\ cm^{-1}$ y $1\,815\ cm^{-1}$	$\nu_{C=O} = 1\,736\ cm^{-1}$	$\nu_{C=O} = 1\,694\ cm^{-1}$

Los nitrilos se identifican con facilidad por la absorción debida al alargamiento del —C≡N en la región de 2 210 a 2 260 cm^{-1}.

RMN de ¹H: Las diferencias de desplazamiento químico en sus espectros RMN de ^1H ayudan en la determinación de la estructura de los ésteres. Considere los dos ésteres isoméricos: acetato de etilo y propanoato de metilo. Como se ve en la figura 20.4, la cantidad de señales y sus multiplicidades son iguales para ambos ésteres. Ambos tienen un singulete de metilo y un patrón de triplete-cuarteto para su grupo etilo



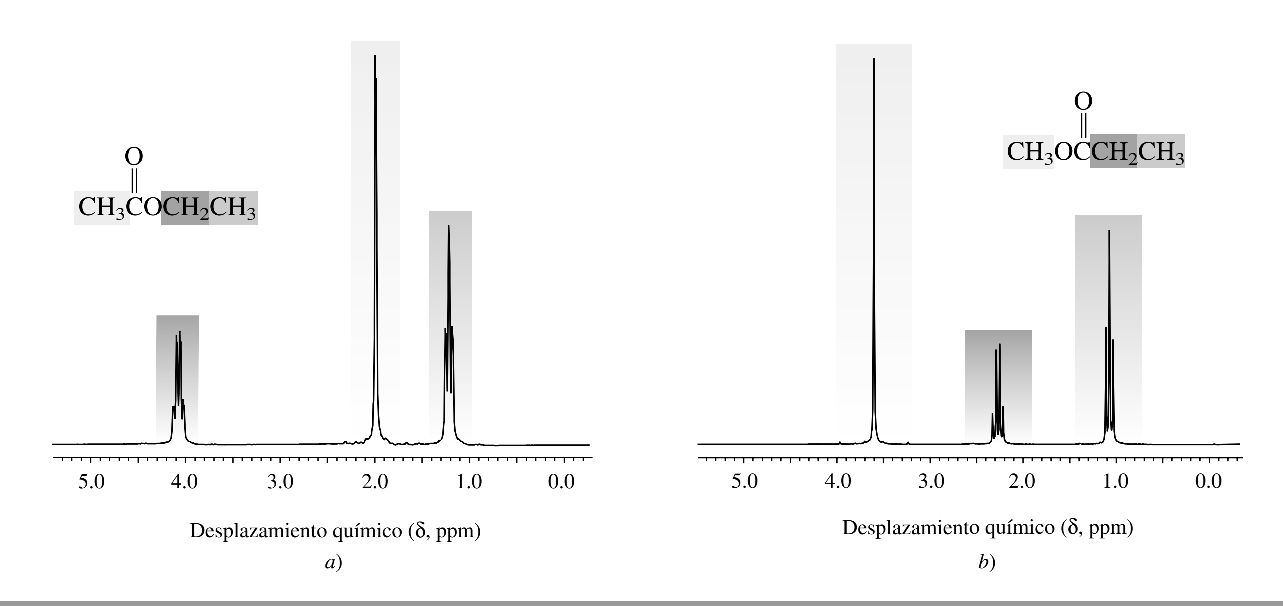


FIGURA 20.4 Espectros de RMN de ^1H de *a*) acetato de etilo y *b*) propanoato de metilo, a 200 MHz.

Sin embargo, observe que hay una diferencia importante en los desplazamientos químicos para las señales correspondientes en los dos espectros. El singulete del metilo está más protegido (δ 2.0) cuando está unido al grupo carbonilo del acetato de etilo que cuando está unido al oxígeno del propanoato de metilo (δ 3.6). El cuarteto del metileno está más protegido (δ 2.3) cuando está unido al grupo carbonilo del propanoato de metilo que cuando está unido al oxígeno del acetato de etilo (δ 4.1). Analizar sólo la cantidad de señales y sus patrones de desdoblamiento no proporciona respuestas determinantes a la asignación de estructuras a ésteres; también se deben tener en cuenta los datos de desplazamiento químico.

El desplazamiento químico del protón N—H de las amidas aparece en el intervalo δ 5 a 8. Con frecuencia es una señal muy ancha; a veces es tan ancha que no sube mucho de la base, y se puede perder en el ruido de fondo.

RMN de ^{13}C: Los espectros RMN de ^{13}C de los derivados de los ácidos carboxílicos, como los de los ácidos carboxílicos mismos, se caracterizan por una resonancia a campo bajo para el carbono carbonílico en el intervalo δ 160 a 180. Los carbonos carbonílicos de los derivados de los ácidos carboxílicos están más protegidos que los de aldehídos y cetonas, pero menos que los carbonos con hibridación sp^2 de alquenos y arenos.

El carbono de un grupo C≡N aparece cerca de δ 120.

UV-VIS: Los siguientes valores son típicos para la absorción $n \rightarrow \pi^*$ asociada con el grupo C═O de los derivados de los ácidos carboxílicos.

	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$	$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$
	Cloruro de acetilo	Anhídrido acético	Acetato de metilo	Acetamida
$\lambda_{máx}$	235 nm	225 nm	207 nm	214 nm

Espectrometría de masas: Un pico prominente en los espectros de masas de la mayoría de los derivados de los ácidos carboxílicos corresponde a un ion acilio, derivado por la ruptura del enlace con el grupo carbonilo.

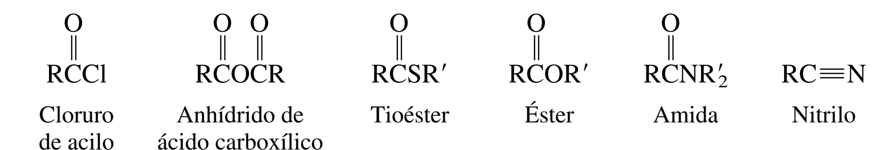
$$R{-}C(\overset{+}{\ddot{O}}{\cdot}){-}\ddot{X}: \longrightarrow R{-}C{\equiv}\overset{+}{O}: + \cdot\ddot{X}:$$

Sin embargo, las amidas tienden a romperse en dirección contraria y producir un ion acilio estabilizado por el nitrógeno:

$$R{-}C(\overset{+}{\cdot O}:){-}\ddot{N}R'_2 \longrightarrow R\cdot + [:\overset{+}{O}{\equiv}C{-}\ddot{N}R'_2 \longleftrightarrow :\ddot{O}{=}C{=}\overset{+}{N}R'_2]$$

20.20 RESUMEN

Sección 20.1 Este capítulo trata de la preparación y las reacciones de *cloruros de acilo*, *anhídridos de ácido*, *tioésteres*, *ésteres*, *amidas* y *nitrilos*. Todos estos compuestos se clasifican, en general, como derivados de los ácidos carboxílicos, y su nomenclatura se basa en la de los ácidos carboxílicos.



Sección 20.2 La estructura y la reactividad de los derivados de los ácidos carboxílicos depende de la capacidad del átomo unido al grupo carbonilo para donar electrones a ese grupo.

$$\mathrm{R{-}\overset{\overset{\large :\ddot{O}:}{\|}}{C}{-}\ddot{X}} \longleftrightarrow \mathrm{R{-}\overset{\overset{\large :\ddot{O}:^{-}}{|}}{C}{=}X^{+}}$$

La donación de un par electrónico estabiliza al grupo carbonilo y lo hace menos reactivo a la sustitución nucleofílica en el acilo.

Más reactivo → Menos reactivo

$$\underset{\text{Grupo carbonilo menos estabilizado}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} > \mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R} > \mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}SR'} > \mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'} > \underset{\text{Grupo carbonilo más estabilizado}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR'_2}}$$

El nitrógeno es mejor donador de pares electrónicos que el oxígeno, y las amidas tienen un grupo carbonilo más estabilizado que los ésteres y los anhídridos. El cloro es el más débil como donador de pares electrónicos, y los cloruros de acilo tienen el grupo carbonilo menos estabilizado y son los más reactivos.

Sección 20.3 La reacción característica de los cloruros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres y amidas es la **sustitución nucleofílica en el acilo**. La adición de un reactivo nucleofílico :Nu—H al grupo carbonilo conduce a un intermediario tetraédrico que se disocia para formar el producto de la sustitución:

$$\underset{\text{Derivado de ácido carboxílico}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}X}} + \underset{\text{Nucleófilo}}{\mathrm{:Nu{-}H}} \rightleftharpoons \underset{\text{Intermediario tetraédrico}}{\mathrm{R\overset{OH}{\overset{|}{\underset{\underset{:Nu}{|}}{C}}}{-}X}} \rightleftharpoons \underset{\text{Producto de la sustitución nucleofílica en el acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\ddot{N}u}} + \underset{\text{Ácido conjugado del grupo saliente}}{\mathrm{HX:}}$$

Sección 20.4 Los cloruros de acilo se convierten en anhídridos de ácido, ésteres y amidas, por sustitución nucleofílica en el acilo.

$$\underset{\text{Cloruro de acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} \longrightarrow \underset{\text{Anhídrido de ácido}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'}} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{\mathrm{HCl}}$$

$$\underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Alcohol}}{\mathrm{R'OH}} \longrightarrow \underset{\text{Éster}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'}} + \underset{\text{Cloruro de hidrógeno}}{\mathrm{HCl}}$$

$$\underset{\text{Cloruro de acilo}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}} + \underset{\text{Amina}}{\mathrm{2R'_2NH}} \longrightarrow \underset{\text{Amida}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR'_2}} + \underset{\text{Cloruro de amonio}}{\mathrm{R'_2\overset{+}{N}H_2\ Cl^{-}}}$$

En la tabla 20.1 se encuentran ejemplos de cada una de estas reacciones.

Sección 20.5 Los anhídridos de ácido son menos reactivos ante la sustitución nucleofílica en el acilo, que los cloruros de acilo, pero son reactivos adecuados para preparar ésteres y amidas.

$$\underset{\text{Anhídrido de ácido}}{\mathrm{RC(=O)OC(=O)R}} + \underset{\text{Alcohol}}{\mathrm{R'OH}} \longrightarrow \underset{\text{Éster}}{\mathrm{RC(=O)OR'}} + \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{RC(=O)OH}}$$

$$\underset{\text{Anhídrido de ácido}}{\mathrm{RC(=O)OC(=O)R}} + \underset{\text{Amina}}{\mathrm{2R'_2NH}} \longrightarrow \underset{\text{Amida}}{\mathrm{RC(=O)NR'_2}} + \underset{\text{Sal de carboxilato de amonio}}{\mathrm{R'_2\overset{+}{N}H_2\ ^{-}OC(=O)R}}$$

En la tabla 20.2 se presentan ejemplos de estas reacciones.

Sección 20.6 Los ésteres existen en la naturaleza, o se preparan a partir de alcoholes por esterificación de Fischer o por acilación con cloruros de acilo o anhídridos de ácido (vea la tabla 20.3).

Sección 20.7 Los ésteres son polares y tienen puntos de ebullición mayores que los alcanos de tamaño y forma comparables. Los ésteres no forman puentes de hidrógeno con otras moléculas de éster, por lo que tienen puntos de ebullición menores que los alcoholes análogos. Pueden formar puentes de hidrógeno con el agua, por lo que son comparables a los alcoholes en cuanto a solubilidad en agua.

Sección 20.8 Los ésteres reaccionan con los reactivos de Grignard, y son reducidos por el hidruro de litio y aluminio (tabla 20.4).

Sección 20.9 La hidrólisis de los ésteres puede ser catalizada por ácidos, y su mecanismo (mecanismo 20.3) es el inverso del mecanismo de la esterificación de Fischer. La reacción se efectúa pasando por un intermediario tetraédrico.

$$\mathrm{R{-}C(OH)_2{-}OR'}$$

Intermediario tetraédrico en la hidrólisis de ésteres

Sección 20.10 La hidrólisis de ésteres en solución básica se llama *saponificación* y se efectúa a través del mismo intermediario tetraédrico (mecanismo 20.4) que la hidrólisis catalizada por ácidos. Sin embargo, a diferencia de la hidrólisis catalizada por ácidos, la saponificación es irreversible, porque el ácido carboxílico se desprotona bajo las condiciones de la reacción.

$$\underset{\text{Éster}}{\mathrm{RC(=O)OR'}} + \underset{\text{Ion hidróxido}}{\mathrm{HO^-}} \longrightarrow \underset{\text{Ion carboxilato}}{\mathrm{RC(=O)O^-}} + \underset{\text{Alcohol}}{\mathrm{R'OH}}$$

Sección 20.11 Los ésteres reaccionan con las aminas para formar amidas.

$$\underset{\text{Éster}}{\mathrm{RC(=O)OR'}} + \underset{\text{Amina}}{\mathrm{R''_2NH}} \longrightarrow \underset{\text{Amida}}{\mathrm{RC(=O)NR''_2}} + \underset{\text{Alcohol}}{\mathrm{R'OH}}$$

Sección 20.12 Los tioésteres tienen un grupo carbonilo menos estabilizado que los ésteres, y sus reacciones se caracterizan por valores más negativos de $\Delta G°$.

$$\underset{\text{Éster}}{\mathrm{R{-}C({=}O){-}OR'}} \qquad \underset{\text{Tioéster}}{\mathrm{R{-}C({=}O){-}SR'}}$$

Aunque las velocidades de hidrólisis de los tioésteres y ésteres son parecidas, los tioésteres son más reactivos a la sustitución nucleofílica en el acilo por aminas. La acetil coenzima A es un tioéster que interviene en muchas sustituciones nucleofílicas biológicas en el acilo.

Sección 20.13 Las amidas que tengan al menos una unidad N—H pueden formar puentes intermoleculares de hidrógeno con otras moléculas de amida. Los compuestos de este tipo tienen puntos de fusión y ebullición mayores que los compuestos comparables en los que no haya enlaces N—H. Los puentes de hidrógeno en las amidas influyen en las conformaciones de las proteínas.

En general, las amidas se preparan por la reacción de las aminas con cloruros de acilo, anhídridos o ésteres.

Sección 20.14 Las lactamas son amidas cíclicas.

Sección 20.15 Al igual que la hidrólisis de ésteres, la hidrólisis de las amidas se puede lograr en ácido acuoso y también en base acuosa. El proceso es irreversible en ambos medios. En medio básico, el ácido carboxílico se convierte en anión carboxilato, y, en medio ácido, la amina se protona y forma un ion amonio:

$$\underset{\text{Amida}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR'_2}} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \xrightarrow{H_3O^+} \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}} + \underset{\text{Ion amonio}}{\mathrm{R'_2\overset{+}{N}H_2}}$$

$$\underset{\text{Amida}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR'_2}} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \xrightarrow{HO^-} \underset{\text{Ion carboxilato}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-}} + \underset{\text{Amina}}{\mathrm{R'_2NH}}$$

Sección 20.16 Los nitrilos se preparan por sustitución nucleofílica (S_N2) de halogenuros de alquilo con el ion cianuro, ya sea convirtiendo aldehídos o cetonas en cianohidrinas (tabla 20.6), o bien, por deshidratación de amidas.

Sección 20.17 La hidrólisis de nitrilos para formar ácidos carboxílicos es irreversible, tanto en solución ácida como en básica.

$$\underset{\text{Nitrilo}}{\mathrm{RC{\equiv}N}} \xrightarrow[\text{1. } H_2O,\ HO^-,\ \text{calor; 2. } H_3O^+]{H_3O^+,\ \text{calor} \quad \text{o}} \underset{\text{Ácido carboxílico}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}}$$

Sección 20.18 Los nitrilos son materias primas útiles en la preparación de cetonas por reacción con reactivos de Grignard.

$$\underset{\text{Nitrilo}}{\mathrm{RC{\equiv}N}} + \underset{\text{Reactivo de Grignard}}{\mathrm{R'MgX}} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+,\ \text{calor}]{\text{1. éter dietílico}} \underset{\text{Cetona}}{\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'}}$$

Sección 20.19 Los cloruros de acilo, anhídridos, ésteres y amidas, todos muestran una banda intensa de alargamiento de C═O en el infrarrojo. El intervalo se extiende desde unos 1 820 cm^{-1} (cloruros de acilo) hasta 1 690 cm^{-1} (amidas). Sus espectros de RMN de ^{13}C se caracterizan por una señal cerca de δ 180 para el carbono carbonílico. Es

útil la espectroscopia de RMN de ^{1}H para diferenciar entre los grupos R y R′ en los ésteres (RCO_2R'). Los protones del carbono unido al O, en R′, aparecen a menor campo (menos protegidos) que los del carbono unido al C═O.

PROBLEMAS

20.22 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los compuestos siguientes:

a) Cloruro de *m*-clorobenzoílo
b) Anhídrido trifluoroacético
c) Anhídrido *cis*-1,2-ciclopropanodicarboxílico
d) Ciclopentanocarboxilato de etilo
e) Acetato de 1-feniletilo
f) Acetato de 2-feniletilo
g) *p*-Etilbenzamida
h) *N*-Etilbenzamida
i) 2-Metilhexanonitrilo

20.23 Indique un nombre de la IUPAC aceptado para cada uno de los compuestos siguientes:

a) $CH_3CH(Cl)CH_2C(=O)Cl$

b) $CH_3C(=O)OCH_2$—C_6H_5

c) $CH_3OC(=O)CH_2$—C_6H_5

d) $ClCH_2CH_2C(=O)OC(=O)CH_2CH_2Cl$

e) (anhídrido cíclico de seis miembros con dos grupos H_3C en el carbono 4, O, O, O)

f) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2C{\equiv}N$

g) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2C(=O)NH_2$

h) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2C(=O)NHCH_3$

i) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$

20.24 Escriba la fórmula estructural del o los principales productos orgánicos de cada una de las reacciones siguientes:

a) Cloruro de acetilo y bromobenceno, $AlCl_3$
b) Cloruro de acetilo y 1-butanotiol
c) Cloruro de propanoílo y propanoato de sodio
d) Cloruro de butanoílo y alcohol bencílico
e) Cloruro de *p*-clorobenzoílo y amoniaco
f) (anhídrido succínico: O, O, O) y agua
g) (anhídrido succínico: O, O, O) e hidróxido de sodio acuoso
h) (anhídrido succínico: O, O, O) y amoniaco acuoso
i) (anhídrido succínico: O, O, O) y benceno, $AlCl_3$

j) [maleic anhydride structure] y 1,3-pentadieno

k) Anhídrido acético y 3-pentanol

l) [γ-butyrolactone structure] e hidróxido de sodio acuoso

m) [γ-butyrolactone structure] y amoniaco acuoso

n) [γ-butyrolactone structure] e hidruro de litio y aluminio; después H_2O

o) [γ-butyrolactone structure] y bromuro de metilmagnesio en exceso; después H_3O^+

p) Fenilacetato de etilo y metilamina (CH_3NH_2)

q) [N-methylpyrrolidinone structure, N–CH_3] e hidróxido de sodio acuoso

r) [N-methylpyrrolidinone structure, N–CH_3] y ácido clorhídrico acuoso, calor

s) [N-methylsuccinimide structure, N–CH_3] e hidróxido de sodio acuoso

t) [N-methylsuccinimide structure, N–CH_3] y ácido clorhídrico acuoso, calor

u) $C_6H_5NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ y ácido clorhídrico acuoso, calor

v) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_3$ y ácido sulfúrico acuoso, calor

w) [cyclopentyl]–$\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ y P_4O_{10}

x) $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}N$ y ácido clorhídrico acuoso, calor

y) *p*-Metoxibenzonitrilo e hidróxido de sodio acuoso, calor

z) Propanonitrilo y bromuro de metilmagnesio; después H_3O^+, calor.

20.25 Usando etanol como fuente única de todos los átomos de carbono, junto con cualquier reactivo inorgánico necesario, indique cómo podría prepararse cada una de las sustancias siguientes:

a) Cloruro de acetilo
b) Anhídrido acético
c) Acetato de etilo
d) Bromoacetato de etilo
e) Acetato de 2-bromoetilo
f) Cianoacetato de etilo
g) Acetamida
h) Ácido 2-hidroxipropanoico

20.26 Use tolueno como fuente única de todos los átomos de carbono y todos los reactivos inorgánicos necesarios, para indicar cómo podría prepararse cada una de las sustancias siguientes:

a) Cloruro de benzoílo
b) Anhídrido benzoico
c) Benzoato de bencilo
d) Benzamida
e) Benzonitrilo
f) Cianuro de bencilo
g) Ácido fenilacético
h) Cloruro de *p*-nitrobenzoílo
i) Cloruro de *m*-nitrobenzoílo

20.27 La saponificación de propanoato de etilo marcado con ^{18}O se describió en la sección 20.10; fue uno de los experimentos importantes con que se demostró la ruptura del enlace acilo-oxígeno en la hidrólisis de ésteres. El propanoato de etilo marcado con ^{18}O que se usó en este experimento se preparó a partir de alcohol etílico marcado con ^{18}O, que a su vez se obtuvo a partir de acetaldehído y agua enriquecida en ^{18}O. Escriba una serie de ecuaciones que muestren la preparación del $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\mathbf{O}CH_2CH_3$ (donde $\mathbf{O} = {}^{18}O$), a partir de estas materias primas.

20.28 Sugiera una explicación razonable de cada una de las observaciones siguientes:

a) La constante de velocidad de segundo orden *k* para la saponificación del trifluoroacetato de etilo es más de 1 millón de veces mayor que la del acetato de etilo (a 25°C).

b) La constante de velocidad de segundo orden para la saponificación del 2,2-dimetilpropanoato de etilo, $(CH_3)_3CCO_2CH_2CH_3$, es casi 100 veces menor que la del acetato de etilo (a 30°C).

c) La constante de velocidad de segundo orden *k* del acetato de metilo es 100 veces mayor que la del acetato de *ter*-butilo (a 25°C)

d) La constante de velocidad de segundo orden *k* para la saponificación del *m*-nitrobenzoato de metilo es 40 veces mayor que la del benzoato de metilo (a 25°C).

e) La constante de velocidad de segundo orden *k* para la saponificación del 5-pentanólido es más de 20 veces mayor que para el 4-butanólido (a 25°C).

5-Pentanólido   4-Butanólido

f) La constante de velocidad de segundo orden *k* para la saponificación del *trans*-4-*ter*-butilciclohexanocarboxilato de etilo es 20 veces mayor que la de su diasterómero cis (a 25°C).

$CO_2CH_2CH_3$ $CO_2CH_2CH_3$

trans-4-*ter*-Butilciclohexanocarboxilato de etilo   *cis*-4-*ter*-Butilciclohexanocarboxilato de etilo

20.29 La preparación del *cis*-4-*ter*-butilciclohexanol a partir de su estereoisómero trans se hizo con la secuencia de pasos que se muestra abajo. Escriba fórmulas estructurales que incluyan la estereoquímica de los compuestos A y B.

Paso 1: (trans-4-*ter*-butilciclohexanol, OH) + H_3C–C_6H_4–SO_2Cl $\xrightarrow{\text{piridina}}$ Compuesto A ($C_{17}H_{26}O_3S$)

Paso 2: Compuesto A + $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa$ $\xrightarrow[\text{calor}]{N,N\text{-dimetilformamida}}$ Compuesto B ($C_{17}H_{24}O_2$)

Paso 3: Compuesto B $\xrightarrow[H_2O]{NaOH}$ (cis-4-*ter*-butilciclohexanol, OH)

20.30 La cetona que se muestra fue preparada en una secuencia de tres pasos a partir de trifluoroacetato de etilo. El primer paso en la secuencia fue tratar trifluoroacetato de etilo con amoniaco para obtener un compuesto A. A su vez, el compuesto A se convirtió en la cetona que se desea obtener a través del compuesto B. Indique los reactivos que faltan en la secuencia siguiente y escriba las estructuras de los compuestos A y B.

$$CF_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow{NH_3} \text{Compuesto A} \longrightarrow \text{Compuesto B} \longrightarrow CF_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}C(CH_3)_3$$

20.31 El *ambretólido* se obtiene del hibisco, y tiene olor semejante al almizcle. En la tabla que sigue se describe su preparación a partir del compuesto A. Escriba fórmulas estructurales, sin tener en cuenta la estereoquímica, de los compuestos B a G en esta síntesis. (*Pista*: El zinc, tal como se usa en el paso 4, convierte los dibromuros vecinales en alquenos.)

$$HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5CH{-}CH(CH_2)_7CH_2OH \longrightarrow$$

(Los dos CH del compuesto A forman un anillo con O, O y $C(CH_3)_2$: H_3C CH_3)

Compuesto A — Ambretólido

Paso	Reactivo	Otros reactivos	Producto
1.	Compuesto A	H_2O, H^+ calor	Compuesto B ($C_{16}H_{32}O_5$)
2.	Compuesto B	HBr	Compuesto C ($C_{16}H_{29}Br_3O_2$)
3.	Compuesto C	Etanol, H_2SO_4	Compuesto D ($C_{18}H_{33}Br_3O_2$)
4.	Compuesto D	Zinc, etanol	Compuesto E ($C_{18}H_{33}BrO_2$)
5.	Compuesto E	Acetato de sodio, ácido acético	Compuesto F ($C_{20}H_{36}O_4$)
6.	Compuesto F	KOH, etanol, después H^+	Compuesto G ($C_{16}H_{30}O_3$)
7.	Compuesto G	Calor	Ambretólido ($C_{16}H_{28}O_2$)

20.32 Se ha descrito la preparación de la feromona sexual del gorgojo del algodón, acetato de (*E*)-9,11-dodecadien-1-ilo a partir del compuesto A. Sugiera los reactivos adecuados para cada paso de esta secuencia:

a) $HOCH_2CH{=}CH(CH_2)_7CO_2CH_3 \longrightarrow H\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{=}CH(CH_2)_7CO_2CH_3$

Compuesto A (isómero *E*) — Compuesto B

b) Compuesto B $\longrightarrow H_2C{=}CHCH{=}CH(CH_2)_7CO_2CH_3$

Compuesto C

c) Compuesto C $\longrightarrow H_2C{=}CHCH{=}CH(CH_2)_7CH_2OH$

Compuesto D

d) Compuesto D $\longrightarrow H_2C{=}CHCH{=}CH(CH_2)_7CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

Acetato de (*E*-9,11-dodecadien-1-ilo

20.33 Describa mecanismos razonables para cada una de las reacciones siguientes:

a) (lactona de cinco miembros, =O) + $BrMgCH_2CH_2CH_2CH_2MgBr \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ THF}$ (ciclopentano con HO y $CH_2CH_2CH_2OH$)

b) $H_2NCH_2CH_2$ (tiolactona de seis miembros, S, =O) $\xrightarrow{\text{espontánea}}$ (lactama de ocho miembros con HS, N–H, =O)

20.34 Identifique los compuestos A a C en las siguientes ecuaciones:

a) $CH_3O-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl$ + $C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{OH}{\underset{|}{C}H}-C_6H_5$ $\xrightarrow{\text{piridina}}$ Compuesto A ($C_{22}H_{18}O_4$)

b) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$ $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } CH_3MgI \text{ (1 equiv), éter dietílico}}$ Compuesto B (una lactona, $C_6H_{10}O_2$)

c) (2,5-dibromotiofeno-3,4-dicarbonilo, con dos grupos $Cl\overset{O}{\overset{\|}{C}}$, Br, S, Br) + $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$ $\xrightarrow{140°C}$ Compuesto C ($C_{10}H_9Br_2NO_2S$)

20.35 Cuando los compuestos del tipo representado por el compuesto A se dejan reposar en pentano, se convierten en el isómero de constitución B.

$RNHCH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-NO_2 \longrightarrow$ Compuesto B

Compuesto A

La hidrólisis de A o de B forma $RNHCH_2CH_2OH$ y ácido *p*-nitrobenzoico. Sugiera una estructura razonable del compuesto B y demuestre que comprende el mecanismo de esta reacción escribiendo la estructura del intermediario clave en la conversión del compuesto A al compuesto B.

20.36 *a*) En presencia de ácido clorhídrico diluido, el compuesto A se convierte en un isómero de constitución, el compuesto B.

(ciclopentano con HO y $NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-NO_2$ en cis) $\xrightarrow{H^+}$ Compuesto B

Compuesto A

Sugiera una estructura razonable del compuesto B.

b) El estereoisómero trans del compuesto A es estable bajo las condiciones de reacción. ¿Por qué no se rearregla?

20.37 El alcohol polivinílico es un útil polímero soluble en agua. No se puede preparar en forma directa a partir del alcohol vinílico ($H_2C{=}CHOH$) por la rapidez con que se isomeriza y forma acetaldehído. Sin embargo, el acetato de vinilo no se rearregla y se puede polimerizar a acetato de polivinilo. ¿Cómo podría aprovecharse esto para preparar alcohol polivinílico?

$\left(CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}H}CH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}H}\right)_n$ $\left(CH_2\underset{CH_3\overset{}{C}O(=O)}{\underset{|}{C}H}CH_2\underset{O\overset{}{C}CH_3(=O)}{\underset{|}{C}H}\right)_n$

Alcohol polivínilico Acetato de polivinilo

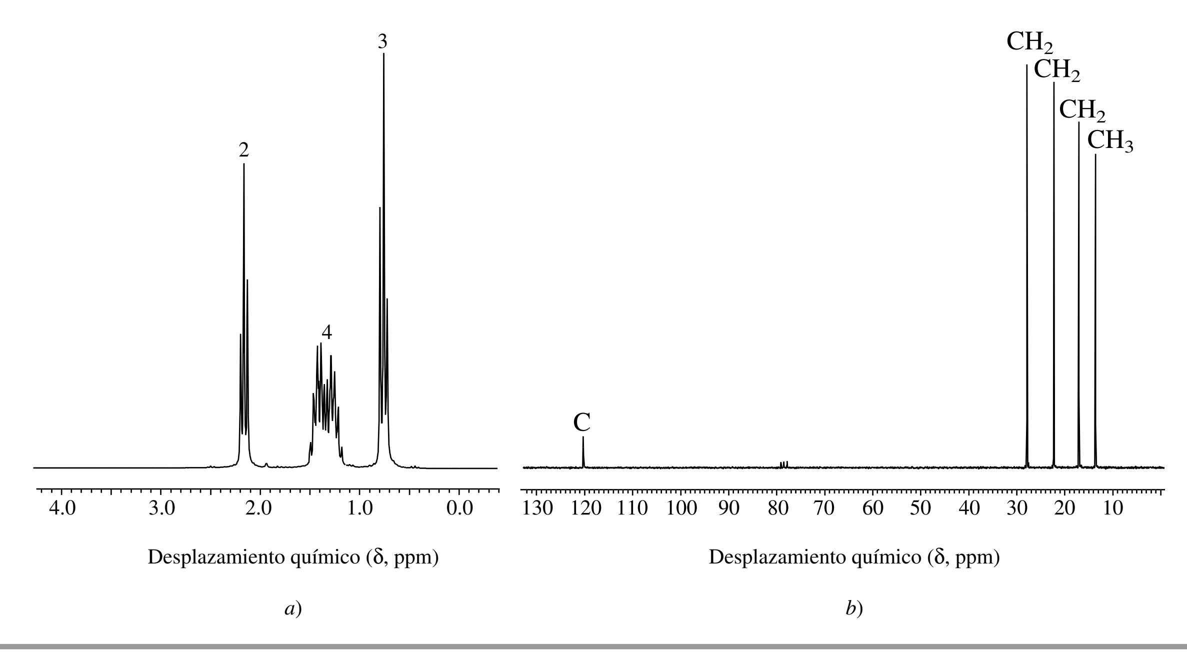


FIGURA 20.5 Espectros de RMN *a*) de ^{1}H, a 200 MHz y *b*) de ^{13}C, del compuesto del problema 20.38.

20.38 Cierto compuesto tiene peso molecular de 83 y contiene nitrógeno. Su espectro de infrarrojo contiene una banda moderadamente fuerte a 2 270 cm^{-1}. Sus espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C se muestran en la figura 20.5. ¿Cuál es la estructura de este compuesto?

20.39 Un compuesto tiene la fórmula molecular $C_8H_{14}O_4$, y su espectro de IR contiene una banda intensa a 1 730 cm^{-1}. El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto se muestra en la figura 20.6. ¿Cuál es su estructura?

20.40 Un compuesto ($C_4H_6O_2$) tiene una banda intensa en el infrarrojo, a 1 760 cm^{-1}. Su espectro de RMN de ^{13}C muestra señales a δ 20.2 (CH_3), 96.8 (CH_2), 141.8 (CH) y 167.6 (C). El espectro de RMN de ^{1}H del compuesto tiene un singulete para tres protones en δ 2.1, junto con otras tres señales, cada una de las cuales es un doblete de dobletes, en δ 4.7, 4.9 y 7.3. ¿Cuál es la estructura del compuesto?

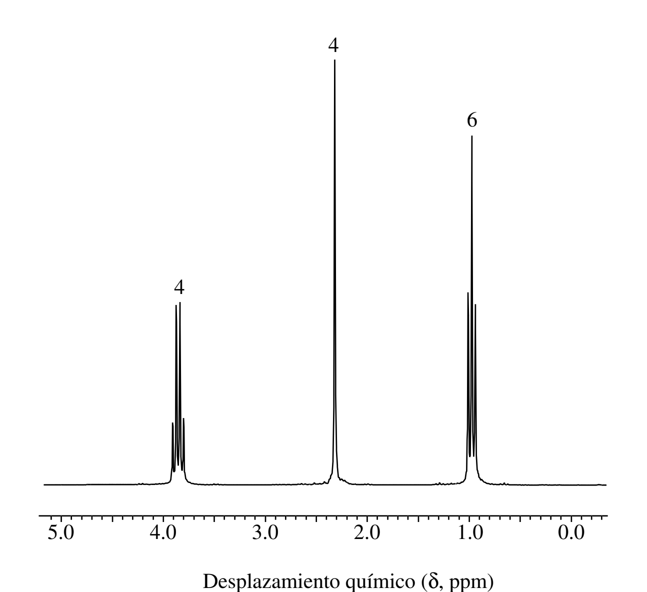
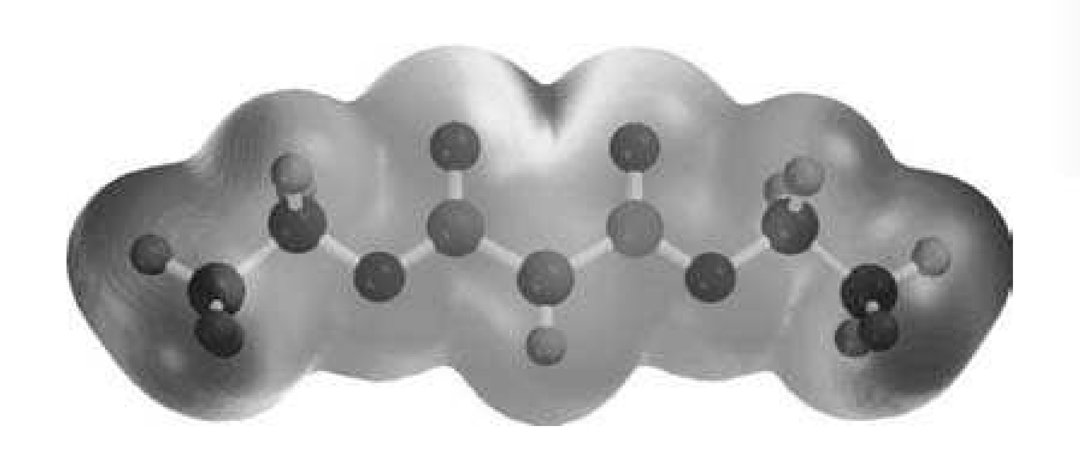


FIGURA 20.6 Espectro de RMN de ^{1}H a 200 MHz del compuesto $C_8H_{14}O_4$ del problema 20.39.



Enolatos de éster

Esbozo del capítulo

21.1 HIDRÓGENOS α DE ÉSTERES Y SUS pK_a 895
21.2 LA CONDENSACIÓN DE CLAISEN 897
21.3 CONDENSACIÓN DE CLAISEN INTRAMOLECULAR: LA REACCIÓN DE DIECKMANN 900
21.4 CONDENSACIONES MIXTAS DE CLAISEN 901
21.5 ACILACIÓN DE CETONAS CON ÉSTERES 902
21.6 SÍNTESIS DE CETONAS A TRAVÉS DE β-CETOÉSTERES 903
21.7 LA SÍNTESIS CON ÉSTERES CETOACÉTICOS 904
21.8 LA SÍNTESIS CON ÉSTERES MALÓNICOS 907
21.9 ADICIONES DE MICHAEL DE ANIONES ESTABILIZADOS 910
21.10 REACCIONES DE ENOLATOS DE ÉSTER GENERADOS CON DIISOPROPILAMIDA DE LITIO (LDA) 911
21.11 RESUMEN 912
PROBLEMAS 915

CAPÍTULO 21

Mecanismos

21.1 Condensación de Claisen del acetato de etilo 898

En este capítulo se amplían y combinan conceptos de los dos capítulos anteriores. En el capítulo 18 quedó establecido que los enolatos derivados de aldehídos y cetonas funcionan como nucleófilos en útiles reacciones de formación de enlace carbono-carbono, por ejemplo, la condensación aldólica. En el capítulo 20 se estudió cómo la sustitución nucleofílica en el acilo relaciona mucha de la química de los derivados de ácidos carboxílicos. En este capítulo usted aprenderá acerca de los enolatos de ésteres, cómo se generan y los papeles que desempeñan en la química orgánica de síntesis.

21.1 HIDRÓGENOS α DE ÉSTERES Y SUS pK_a

Los hidrógenos α respecto a un grupo carbonilo de éster tienen pK_a de unos 24, y son menos ácidos que los hidrógenos α de aldehídos y cetonas. Los compuestos llamados β-cetoésteres, que también destacan en este capítulo, tienen pK_a cercanos a 11 y son bastante más ácidos.

O R α H — pK_a = 16 a 20, Aldehído o cetona

O OR α H — pK_a ≈ 24, Éster

O O β α OR H H — pK_a = 11, β-Cetoéster

La menor acidez de los protones α en los ésteres, comparada con la de aldehídos y cetonas, refleja el menor grado de avidez de electrones que tiene un carbonilo de éster. La deslocalización de electrón del tipo

disminuye el carácter positivo de un grupo carbonilo de éster, y reduce su capacidad de retirar electrones del hidrógeno α.

Las condiciones para generar enolatos a partir de ésteres simples se parecen a las usadas con aldehídos y cetonas, excepto porque se usan bases de alcóxido para igualar el éster (etóxido de sodio con ésteres etílicos, metóxido de sodio con ésteres metílicos) y así se evitan complicaciones causadas por el intercambio de grupos alcoxi por sustitución nucleofílica en el acilo. Se establece un equilibrio en el que predomina el éster, y sólo está presente una cantidad muy pequeña de enolato.

$$CH_3CH_2\ddot{O}:^- + H_2C(H)C(=O)\ddot{O}CH_2CH_3 \underset{}{\overset{K = 10^{-8}}{\rightleftharpoons}} CH_3CH_2\ddot{O}H + H_2C=C(O^-)\ddot{O}CH_2CH_3$$

Ion etóxido — Acetato de etilo (ácido más débil: pK_a = 24) — Etanol (ácido más fuerte: pK_a = 16) — Enolato del acetato de etilo

El oxígeno y el carbono α comparten la carga negativa en el enolato:

$$H_2C=C(\ddot{O}:^-)\ddot{O}CH_2CH_3 \longleftrightarrow H_2\ddot{C}^- -C(=\ddot{O})\ddot{O}CH_2CH_3$$

Enolato del acetato de etilo

Aunque el oxígeno lleva la mayor parte de la carga, el carácter carbaniónico del carbono α es el responsable del valor de los enolatos de éster en síntesis orgánicas. Para simplificar, a veces se escribirá la estructura del enolato en la forma de resonancia que tiene la carga negativa en el carbono.

Un equilibrio parecido se vio en los aldehídos, y las cetonas llevan a la adición de aldol (sección 18.2). En la sección siguiente se verá qué pasa con los ésteres.

Los ésteres pueden convertirse por completo en sus enolatos por reacción con bases muy fuertes, como la diisopropilamida de litio (LDA, por sus siglas en inglés; sección 18.1).

$$[(CH_3)_2CH]_2\ddot{N}:^- + H_2C(H)C(=O)\ddot{O}CH_2CH_3 \overset{K = 10^{12}}{\rightleftharpoons} [(CH_3)_2CH]_2\ddot{N}-H + H_2C=C(O^-)\ddot{O}CH_2CH_3$$

Ion diisopropilamida — Acetato de etilo (ácido más fuerte: pK_a = 24) — Diisopropilamina (ácido más débil: pK_a = 36) — Enolato del acetato de etilo

Los β-cetoésteres, debido a que son mucho más ácidos que los ésteres simples, se convierten totalmente en sus enolatos, aun con bases de etóxido.

$$CH_3CH_2\ddot{O}:^- + H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}CH_2CH_3 \underset{}{\overset{K = 10^5}{\rightleftharpoons}} CH_3CH_2\ddot{O}H + H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH=\overset{O^-}{\overset{|}{C}}-\ddot{O}CH_2CH_3$$

Ion etóxido — Acetoacetato de etilo (ácido más fuerte: $pK_a = 11$) — Etanol (ácido más débil: $pK_a = 16$) — Enolato del acetoacetato de etilo

Aunque el enolato del acetato de etilo se estabiliza por deslocalización del electrón, de modo que el oxígeno y el carbono α comparten la carga negativa, los dos grupos carbonilo en un β-cetoéster causan siempre más deslocalización y mayor estabilización.

$$H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH=\overset{O^-}{\overset{|}{C}}-\ddot{O}CH_2CH_3 \longleftrightarrow H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{-}{C}H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}CH_2CH_3 \longleftrightarrow H_3C-\overset{O^-}{\overset{|}{C}}=CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\ddot{O}CH_2CH_3$$

Enolato del acetoacetato de etilo

Así, hay dos tipos principales de enolatos de éster: enolatos de ésteres simples, presentes como componentes secundarios de un equilibrio en el que el éster precursor es el componente principal, y enolatos que se forman de modo esencialmente cuantitativo a partir de β-cetoésteres en solución básica. En la sección siguiente se verá cómo se forman β-cetoésteres a partir de enolatos de ésteres simples.

21.2 LA CONDENSACIÓN DE CLAISEN

El método principal para la preparación de β-cetoésteres es la **condensación de Claisen**, que ocurre cuando un éster es tratado con una base de alcóxido.

$$2RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOR'} RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{R}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' + R'OH$$

Éster — β-Cetoéster — Alcohol

Ludwig Claisen fue un químico alemán que trabajó durante las dos últimas décadas del siglo XIX y las dos primeras del siglo XX. Su nombre se relaciona con tres reacciones: la *reacción de Claisen-Schmidt*, que se presentó en la sección 18.3; la *condensación de Claisen*, que se describe en esta sección, y el *rearreglo de Claisen*, que se presentará en la sección 24.13.

El producto de la condensación de Claisen del acetato de etilo es acetoacetato de etilo.

$$2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + CH_3CH_2OH$$

Acetato de etilo — Acetoacetato de etilo (75%) (éster acetoacético) — Etanol

Al acetoacetato de etilo se le llama también *éster acetoacético*. Su nombre sistemático de la IUPAC es *3-oxobutanoato*, donde "*3-oxo*" indica la presencia de un carbonilo de cetona en el C-3 del grupo acilo.

Como se vio en la sección anterior, se establece un equilibrio entre un éster y su enolato en presencia de un alcóxido. El producto de la condensación de Claisen se forma por reacción del enolato con el éster precursor, de acuerdo con el mecanismo 21.1.

Los dos primeros pasos del mecanismo son análogos a los de la adición aldólica (sección 18.2). Se genera un ion enolato en el paso 1, que sufre adición nucleofílica al grupo carbonilo de una segunda molécula de éster, en el paso 2. La especie que se forma en este paso es un intermediario tetraédrico del mismo tipo que se encuentra al describir la adición nucleofíli-

MECANISMO 21.1 Condensación de Claisen del acetato de etilo

Reacción general:

$$2\ CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + CH_3CH_2OH$$

Acetato de etilo — 3-Oxobutanoato de etilo (acetoacetato de etilo) — Etanol

Paso 1: Sustracción de protón, del carbono α en el acetato de etilo, para formar el enolato correspondiente.

$$CH_3CH_2\ddot{\underset{..}{O}}{:}^- + H{-}CH_2C(=\ddot{O}{:})OCH_2CH_3 \rightleftharpoons CH_3CH_2\ddot{\underset{..}{O}}H + H_2\bar{\ddot{C}}{-}C(=\ddot{O}{:})OCH_2CH_3 \longleftrightarrow H_2C{=}C(\ddot{O}{:}^-)OCH_2CH_3$$

Etóxido — Acetato de etilo (ácido más débil: pK_a=24) — Etanol (ácido más fuerte: pK_a=16) — Enolato del acetato de etilo

Paso 2: Adición nucleofílica del enolato de éster al grupo carbonilo del éster neutro. El producto es la forma aniónica del intermediario tetraédrico.

$$CH_3\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H_2C{=}C(\ddot{O}{:}^-)OCH_2CH_3 \rightleftharpoons CH_3\overset{^-:\ddot{O}:}{\overset{|}{\underset{OCH_2CH_3}{\underset{|}{C}}}}CH_2\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Acetato de etilo — Enolato del acetato de etilo — Forma aniónica del intermediario tetraédrico

Paso 3: Disociación del intermediario tetraédrico.

$$CH_3\overset{^-:\ddot{O}:}{\overset{|}{\underset{:\ddot{O}CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}}}CH_2\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \rightleftharpoons CH_3\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + {}^-{:}\ddot{\underset{..}{O}}CH_2CH_3$$

Forma aniónica del intermediario tetraédrico — 3-Oxobutanoato de etilo — Ion etóxido

(*continúa*)

ca al acilo de los ésteres. Se disocia expulsando un ion etóxido, como se indicó en el paso 3, que restaura al grupo carbonilo para formar el β-cetoéster. Los pasos 1 a 3 muestran dos tipos distintos de reactividad de los ésteres: una molécula del éster origina un enolato; la segunda molécula funciona como agente acilante.

En general, el equilibrio que representa la suma de los pasos 1 a 3 es desfavorable (dos grupos carbonilo de éster son más estables que un carbonilo de éster más uno de cetona). Sin embargo, como el β-cetoéster se desprotona bajo las condiciones de la reacción, el equilibrio representado por la suma de los pasos 1 a 4 sí está en el lado de los productos. En una acidulación subsiguiente (paso 5), el anión del β-cetoéster se convierte en su forma neutra y de este modo se aísla.

MECANISMO 21.1 Condensación de Claisen del acetato de etilo (*continuación*)

Paso 4: Desprotonación del β-cetoéster producido.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{H}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + {}^{-}:\ddot{O}CH_2CH_3 \rightleftharpoons CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H\ddot{O}CH_2CH_3$$

3-Oxobutanoato de etilo (ácido más fuerte: $pK_a = 11$) | Ion etóxido | Base conjugada del 3-oxobutanoato de etilo | Etanol (ácido más débil: $pK_a = 16$)

Paso 5: Acidulación de la mezcla de reacción. Se lleva a cabo en una operación de síntesis aparte, para obtener el producto en su forma neutra, para su eventual aislamiento.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H-\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{H}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H_2\ddot{O}:$$

Base conjugada del 3-oxobutanoato de etilo | Ion hidronio (ácido más fuerte: $pK_a = -1.7$) | 3-Oxobutanoato de etilo (ácido más débil: $pK_a = 11$) | Agua

A veces, los químicos escriben ecuaciones de la condensación de Claisen en una forma que destaca que las dos etapas son separadas.

$$2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow{NaOCH_2CH_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{\ddot{N}a^+}{\ddot{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow{H_3O^+} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Acetato de etilo | Sal de sodio del acetoacetato de etilo | Acetoacetato de etilo

Al igual que las condensaciones aldólicas, las de Claisen implican siempre la formación de enlace entre el átomo de carbono α de una molécula y el carbono carbonílico de otra:

$$2CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + CH_3CH_2OH$$

Propanoato de etilo | 2-Metil-3-oxopentanoato de etilo (81%) | Etanol

PROBLEMA 21.1

Uno de los ésteres siguientes no puede sufrir la condensación de Claisen. ¿Cuál es? Escriba fórmulas estructurales de los productos de condensación de Claisen de los otros dos.

$CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$	$C_6H_5CO_2CH_2CH_3$	$C_6H_5CH_2CO_2CH_2CH_3$
Pentanoato de etilo	Benzoato de etilo	Fenilacetato de etilo

A menos que el β-cetoéster pueda formar un anión estable por desprotonación, como en el paso 4 del mecanismo 21.1, el producto de condensación de Claisen sólo está presente en

diminutas cantidades en el equilibrio. Por ejemplo, el 2-metilpropanoato de etilo no forma ninguno de sus productos de condensación bajo las condiciones normales en una condensación de Claisen.

$$2(CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightleftharpoons{NaOCH_2CH_3} (CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}C(CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

2-Metilpropanoato de etilo

2,2,4-Trimetil-3-oxopentanoato de etilo (no puede formar un anión estable; no se forma más que en cantidades diminutas)

Deben estar presentes cuando menos dos protones en el carbono α del éster de partida para que el equilibrio favorezca la formación de productos. Es posible la condensación de Claisen para ésteres del tipo $RC\mathbf{H}_2CO_2R'$, pero no para $R_2C\mathbf{H}CO_2R'$.

Un análogo bioquímico de la condensación de Claisen es una de las primeras etapas de la biosíntesis de ácidos grasos y terpenos. En la reacción general, dos moléculas del tioéster acetil coenzima A (sección 20.12) se convierten en el β-ceto tioéster acetoacetil coenzima A.

$$2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA \xrightarrow[\text{tiolasa}]{\text{acetoacetil CoA}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + HSCoA$$

Acetil coenzima A — Acetoacetil coenzima A — Coenzima A

La reacción es catalizada por una enzima y su mecanismo es distinto de aquél en que el etóxido de sodio promueve la condensación del acetato de etilo. Sin embargo, en ambos mecanismos el carbono α de una molécula de tioéster hace una sustitución nucleofílica en el acilo del grupo carbonilo de la otra molécula. Este mecanismo bioquímico se describe con más detalle en el capítulo 26.

21.3 CONDENSACIÓN DE CLAISEN INTRAMOLECULAR: LA REACCIÓN DE DIECKMANN

Los ésteres de los *ácidos dicarboxílicos* sufren una versión intramolecular de la condensación de Claisen, cuando se puede formar un anillo de cinco o seis miembros.

$$CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} \text{(2-oxociclopentano)}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Hexanodioato de dietilo

(2-Oxociclopentano)-carboxilato de etilo (74 a 81%)

Walter Dieckmann fue un químico alemán, contemporáneo de Claisen.

Esta reacción es un ejemplo de una **ciclación de Dieckmann**. El anión formado por sustracción de protón en el carbono α respecto a un grupo carbonilo ataca al otro carbonilo para formar un anillo de cinco miembros.

$$\text{Enolato: } \overset{O}{\overset{\|}{C}}(OCH_2CH_3)CH_2CH_2CH_2\overset{-}{C}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \longrightarrow \text{intermediario tetraédrico } (^{-}O, OCH_2CH_3, CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3) \xrightarrow{-CH_3CH_2O^-} \text{(2-oxociclopentano)}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Enolato de hexanodioato de dietilo

(2-Oxociclopentano)carboxilato de etilo

PROBLEMA 21.2

Escriba la estructura del producto de la ciclación de Dieckmann que se forma al tratar cada uno de los diésteres siguientes con etóxido de sodio, seguido de una acidulación.

a) $CH_3CH_2OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3$

b) $CH_3CH_2OC(=O)CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3$

c) $CH_3CH_2OC(=O)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3$

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El heptanodioato de dietilo tiene un grupo metileno más en su cadena que el diéster que se citó en el ejemplo (hexanodioato de dietilo). Su producto de ciclación de Dieckmann contiene un anillo de seis miembros, en lugar del de cinco miembros que se formó a partir del hexanodioato de dietilo.

$$CH_3CH_2OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} \text{(ciclohexanona con } C(=O)OCH_2CH_3 \text{ en C-2)}$$

Heptanodioato de dietilo

(2-Oxociclohexano) carboxilato de etilo

21.4 CONDENSACIONES MIXTAS DE CLAISEN

Las condensaciones mixtas de Claisen son análogas a las condensaciones aldólicas mixtas, e implican la formación de un enlace carbono-carbono, entre el átomo de carbono α de un éster y el carbono carbonílico del otro.

$$RC(=O)OCH_2CH_3 + R'CH_2C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} RC(=O)CH(R')C(=O)OCH_2CH_3$$

Éster — Otro éster — β-Cetoéster

Los mejores resultados se obtienen cuando uno de los ésteres es incapaz de formar un enolato. Entre los ésteres de este tipo se encuentran los siguientes:

$HC(=O)OR$	$ROC(=O)OR$	$ROC(=O)C(=O)OR$	$C_6H_5C(=O)OR$
Ésteres de formiato	Ésteres de carbonato	Ésteres de oxalato	Ésteres de benzoato

La siguiente ecuación muestra un ejemplo de una condensación de Claisen mixta, en la que se usa un éster de benzoato como componente no enolizable.

$$C_6H_5COCH_3 \; (\text{C=O}) + CH_3CH_2COCH_3 \; (\text{C=O}) \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaOCH_3} C_6H_5CCH(CH_3)COCH_3 \; (\text{C=O, C=O})$$

Benzoato de metilo (no puede formar un enolato) | Propanoato de metilo | 2-Metil-3-oxo-3-fenilpropanoato de metilo (60%)

PROBLEMA 21.3

Escriba la estructura del producto que se obtiene al tratar fenilacetato de etilo ($C_6H_5CH_2CO_2CH_2CH_3$) con cada uno de los ésteres siguientes, bajo las condiciones de la condensación mixta de Claisen:

a) Carbonato de dietilo *b*) Oxalato de dietilo *c*) Formiato de etilo

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El carbonato de dietilo no puede formar un enolato, pero el fenilacetato de etilo sí puede. La sustitución nucleofílica en el acilo del carbonato de dietilo por el enolato del fenilacetato de etilo forma un *diéster*.

$$CH_3CH_2O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OCH_2CH_3 + C_6H_5\overset{-}{\ddot{C}}HCOCH_2CH_3 \longrightarrow (CH_3CH_2OC(=O))_2CHC_6H_5$$

2-Fenilpropanodioato de dietilo (fenilmalonato de dietilo)

La reacción tiene buen rendimiento (86%), y el producto es útil en transformaciones sintéticas posteriores del tipo que se describirá en la sección 21.8.

21.5 ACILACIÓN DE CETONAS CON ÉSTERES

En una reacción relacionada con la condensación mixta de Claisen se usan ésteres no enolizables como agentes acilantes para enolatos de cetona. Las cetonas (a través de sus enolatos) se convierten en β-cetoésteres por reacción con carbonato de dietilo.

En este ejemplo se usó hidruro de sodio como base. En estas reacciones se usa con frecuencia en lugar del etóxido de sodio.

$$CH_3CH_2OCOCH_2CH_3 \; (\text{C=O}) + \text{cicloheptanona} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaH} \text{2-oxocicloheptil}{-}COCH_2CH_3 \; (\text{C=O})$$

Carbonato de dietilo | Cicloheptanona | (2-Oxocicloheptano)-carboxilato de etilo (91 a 94%)

Los ésteres de los ácidos monocarboxílicos no enolizables, como el benzoato de etilo, forman β-dicetonas al reaccionar con enolatos de cetona:

$$C_6H_5COCH_2CH_3 + CH_3COC_6H_5 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} C_6H_5CCH_2CC_6H_5$$

Benzoato de etilo — Acetofenona — 1,3-Difenil-1,3-propanodiona (62 a 71%)

La acilación intramolecular de las cetonas produce β-dicetonas cíclicas, cuando el anillo que se forma tiene cinco o seis miembros.

$$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_3}$$ 2-Metil-1,3-ciclopentanodiona

4-Oxohexanoato de etilo — 2-Metil-1,3-ciclopentanodiona (70 a 71%)

PROBLEMA 21.4

Escriba una ecuación para el paso donde se forman enlaces de carbono-carbono, en la reacción de ciclación que se acaba de describir. Indique con claridad la estructura del ion enolato y use flechas curvas que representen su adición nucleofílica al grupo carbonilo adecuado. Escriba una segunda ecuación que muestre la disociación del intermediario tetraédrico que se forma en el paso de formación del enlace carbono-carbono.

Aun cuando las cetonas tienen potencial de reaccionar entre sí por adición aldólica, debe recordar que la posición del equilibrio en esas reacciones está del lado de los materiales de partida (sección 18.2). Por otra parte, la acilación de los enolatos de cetona forma productos (β-cetoésteres o β-dicetonas) que se convierten en aniones estabilizados bajo las condiciones de reacción. En consecuencia, se observa que la acilación de cetonas excluye la adición aldólica cuando las cetonas se tratan con base en presencia de ésteres.

21.6 SÍNTESIS DE CETONAS A TRAVÉS DE β-CETOÉSTERES

El potencial formador de enlaces carbono-carbono inherente a las reacciones de Claisen y de Dieckmann se ha aprovechado mucho en las síntesis orgánicas. Las transformaciones posteriores de los β-cetoésteres producidos permiten sintetizar otros grupos funcionales. En una de esas transformaciones los β-cetoésteres se convierten en cetonas; se basa en que los β-ceto*ácidos* (¡no ésteres!) sufren una fácil descarboxilación (sección 19.17). En realidad, los β-ceto*ácidos* y también sus aniones carboxilato correspondientes, pierden dióxido de carbono con tanta facilidad que tienden a descarboxilarse bajo las condiciones de su formación.

$$RCOCH(R')COOH \xrightarrow[-CO_2]{calor} RC(OH){=}CHR' \longrightarrow RCOCH_2R'$$

β-Cetoácido — Forma enólica de la cetona — Cetona

Así, se ha preparado la 5-nonanona a partir del pentanoato de etilo, con la secuencia:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Pentanoato de etilo — 3-Oxo-2-propilheptanoato de etilo (80%)

$$\downarrow \text{1. KOH, } H_2O\text{, 70 a 80°C; 2. } H_3O^+$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_3 \xleftarrow[-CO_2]{70\text{ a }80°C} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

5-Nonanona (81%) — Ácido 3-oxo-2-propilheptanoico (no se aísla; se descarboxila bajo las condiciones de su formación)

La secuencia comienza con una condensación de Claisen del pentanoato de etilo, para formar un β-cetoéster. El éster se hidroliza y el β-cetoácido que resulta se descarboxila para producir la cetona deseada.

PROBLEMA 21.5

Escriba las ecuaciones químicas adecuadas para demostrar cómo se podría preparar ciclopentanona a partir de hexanodioato de dietilo.

La aplicación principal de los β-cetoésteres en síntesis orgánicas emplea una pauta parecida de saponificación de éster y descarboxilación, como su etapa final, como se describirá en la siguiente sección.

21.7 LA SÍNTESIS CON ÉSTERES CETOACÉTICOS

El acetoacetato de etilo (éster acetoacético, que se obtiene por condensación de Claisen del acetato de etilo) tiene propiedades que lo hacen un material de partida útil en la preparación de cetonas. Esas propiedades son

1. La acidez del hidrógeno α.
2. La facilidad con la que el ácido acetoacético sufre descarboxilación térmica.

El acetoacetato de etilo es un ácido más fuerte que el etanol, y se convierte cuantitativamente en su anión al tratarlo con etóxido de sodio en etanol.

$$H_3C\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{H\ \ H}{C}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + NaOCH_2CH_3 \longrightarrow \left[H_3C\overset{O}{\overset{\vdots}{C}}\underset{H}{\underset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\vdots}{C}}OCH_2CH_3\right]^- Na^+ + CH_3CH_2OH$$

Acetoacetato de etilo (ácido más fuerte: $pK_a = 11$) — Cloruro de sodio — Sal de sodio del acetoacetato de etilo — Etanol (ácido más débil: $pK_a = 16$)

El anión producido por sustracción del protón del acetoacetato de etilo es nucleofílico. Si se agrega un halogenuro de alquilo a una solución de la sal de sodio del acetoacetato de etilo se produce la alquilación del carbono α.

$$H_3C\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}\overset{..}{\underset{\underset{H}{|}}{\bar{C}}}\,(Na^+)\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}OCH_2CH_3 + R\text{—}X \xrightarrow{S_N2} H_3C\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}CH(R)\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}OCH_2CH_3 + NaX$$

Sal de sodio del acetoacetato de etilo — 2-Alquilderivado del acetoacetato de etilo — Halogenuro de sodio

Debido a que el nuevo enlace carbono-carbono se forma por una reacción tipo S_N2, el halogenuro de alquilo no debe estar estéricamente impedido. Los que funcionan mejor son los halogenuros de metilo y de alquilo primarios; los halogenuros de alquilo secundarios dan menores rendimientos, y los halogenuros de alquilo terciarios fallan, porque sólo reaccionan por eliminación y no por sustitución.

La saponificación y descarboxilación del derivado alquilado del acetoacetato de etilo forman una cetona.

$$H_3C\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}CH(R)\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ HO^-,\ H_2O} H_3C\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}CH(R)\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{—}OH \xrightarrow[-CO_2]{\text{calor}} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2R$$

2-Alquilderivado del acetoacetato de etilo — 2-Alquilderivado del ácido acetoacético — Cetona

A esta secuencia de reacciones se le llama **síntesis del éster acetoacético**. Es un procedimiento normal para preparar cetonas a partir de halogenuros de alquilo, como se ve en la conversión de 1-bromobutano en 2-heptanona.

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ CH_3CH_2CH_2CH_2Br]{1.\ NaOCH_2CH_3,\ \text{etanol}} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\underset{\underset{CH_2CH_2CH_2CH_3}{|}}{CH}\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[3.\ \text{calor},\ -CO_2]{1.\ NaOH,\ H_2O;\ 2.\ H_3O^+} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$$

Acetoacetato de etilo — 2-Butil-3-oxobutanoato de etilo (70%) — 2-Heptanona (60%)

La síntesis de éster acetoacético causa la transformación general de un halogenuro de alquilo en un derivado alquilado de la acetona.

$$R\text{—}X \longrightarrow R\text{—}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$$

Halogenuro de alquilo primario o secundario — Derivado de la acetona alquilado en α

Se llama **sintón** a una unidad estructural en una molécula, relacionada con una operación de síntesis. La unidad estructural con tres carbonos $\text{—}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$ es un sintón que advierte de la posibilidad de que determinada molécula pueda ser accesible por la síntesis de éster acetoacético.

La palabra *sintón* fue inventada por E. J. Corey (sección 14.9) en relación con sus intentos por formalizar la planeación en síntesis.

PROBLEMA 21.6

Indique cómo podrían prepararse cada una de las cetonas siguientes, a partir de acetoacetato de etilo y todos los demás reactivos orgánicos e inorgánicos necesarios:

a) 1-Fenil-1,4-pentanodiona
b) 4-Fenil-2-butanona
c) 5-Hexen-2-ona

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Estas síntesis se pueden recorrer al revés. Se identifica el sintón $-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ y se desconecta mentalmente el enlace al átomo de carbono α.

El sintón $-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ se deriva del acetoacetato de etilo; el resto de la molécula se origina en el halogenuro de alquilo.

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2 \wr \overset{\alpha}{C}H_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \Longrightarrow C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2X + :\bar{C}H_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Se desconecta aquí

1-Fenil-1,4-pentanodiona — Halogenuro de alquilo requerido — Derivado del acetoacetato de etilo

¿Puede usted imaginar cómo preparar bromometil fenil cetona?

Al analizar de este modo la molécula que se desea, se observa que el halogenuro de alquilo que se requiere es una α-halocetona. Entonces, una materia de partida adecuada sería la bromometil fenil cetona.

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Br + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. NaOH, } H_2O \text{ 3. } H_3O^+ \text{ 4. calor}]{\text{1. } NaOCH_2CH_3\text{, etanol}} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Bromometil fenil cetona — Acetoacetato de etilo — 1-Fenil-1,4-pentanodiona

La dialquilación del acetoacetato de etilo también puede hacerse, abriendo así el camino hacia las cetonas con dos sustituyentes alquilo en el carbono α:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{}{\overset{CH_2CH=CH_2}{\overset{|}{C}H}}-CO_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2I]{\text{1. } NaOCH_2CH_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{\overset{CH_2CH=CH_2}{\overset{|}{C}}}}-CO_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{3. calor}]{\text{1. NaOH, } H_2O \text{ 2. } H_3O^+} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}CH_2CH=CH_2$$

2-Alilacetoacetato de etilo — 2-Alil-2-etil-acetoacetato de etilo (75%) — 3-Etil-5-hexen-2-ona (48%)

El material de partida en el ejemplo anterior se obtiene por alquilación del acetoacetato de etilo con bromuro de alilo.

Debe reconocerse, también, que la secuencia de reacción es característica de los β-cetoésteres en general, y no sólo del acetoacetato de etilo y sus derivados. Así,

$$\text{2-oxociclohexano-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3\text{ (H)} \xrightarrow[\text{2. } H_2C=CHCH_2Br]{\text{1. } NaOCH_2CH_3} \text{1-}(CH_2CH=CH_2)\text{-2-oxociclohexano-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{3. calor}]{\text{1. KOH, } H_2O \text{ 2. } H_3O^+} \text{2-}(CH_2CH=CH_2)\text{ciclohexanona (H)}$$

2-Oxociclohexanocarboxilato de etilo — 1-Alil-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (89%) — 2-Alilciclohexanona (66%)

Es razonable preguntar por qué preparar una cetona pasando por un cetoéster (por ejemplo, el acetoacetato de etilo) y no por alquilación directa del enolato de una cetona. Una razón

es que la monoalquilación de cetonas pasando por sus enolatos es una reacción difícil de efectuar con buenos rendimientos. (Sin embargo, recuerde que la *acilación* de los enolatos de cetona, que se describió en la sección 21.5, se efectúa con facilidad.) Una segunda razón es que los enolatos deslocalizados de β-cetoésteres, debido a que son mucho menos básicos que los enolatos de cetona, dan una mayor relación de sustitución-eliminación cuando reaccionan con halogenuros de alquilo. Esto puede ser muy importante en síntesis en las que el halogenuro de alquilo es costoso o difícil de obtener.

Se dijo que los aniones de β-cetoésteres son *equivalentes sintéticos* de los enolatos de cetona, por ejemplo. El uso de grupos equivalentes sintéticos es una táctica común en la química orgánica sintética. Una característica de la mayoría de los practicantes de la síntesis orgánica es su habilidad para reconocer situaciones en las que dificultades de transformación pueden terminarse mediante el uso de reactivos equivalentes sintéticos.

El material de partida en el ejemplo anterior es el producto de ciclación de Dieckmann del heptanodioato de dietilo (vea el problema 21.2*a*).

21.8 LA SÍNTESIS CON ÉSTERES MALÓNICOS

La **síntesis con éster malónico** es un método para preparar ácidos carboxílicos, que se representa por la ecuación general

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Malonato de dietilo (éster malónico)}}{CH_2(COOCH_2CH_3)_2} \xrightarrow[\text{etanol}]{NaOCH_2CH_3} \underset{\text{Derivado α-alquilado del malonato de dietilo}}{RCH(COOCH_2CH_3)_2} \xrightarrow[\text{3. calor}]{\text{1. } HO^-, H_2O \quad \text{2. } H_3O^+} \underset{\text{Ácido carboxílico}}{RCH_2COOH}$$

Esta síntesis de éster malónico es análoga, conceptualmente, a la síntesis del éster acetoacético. La transformación general es

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo primario o secundario}}{R{-}X} \longrightarrow \underset{\text{Derivado del ácido acético alquilado en α}}{R{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

Entre los métodos para preparar ácidos carboxílicos, la carboxilación de un reactivo de Grignard y la preparación e hidrólisis de un nitrilo, convierten al RBr en RCO_2H. La síntesis con éster malónico convierte al RBr en RCH_2CO_2H.

El malonato de dietilo (llamado también éster malónico) sirve como fuente del sintón $-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$ de la misma manera que el acetoacetato de etilo sirve como fuente del sintón $-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$. Las propiedades del malonato de dietilo, que hacen de la síntesis del éster malónico un procedimiento útil, son las mismas que dan al acetoacetato de etilo su valor en síntesis. Los hidrógenos en el C-2 del malonato de dietilo son relativamente ácidos, y uno se remueve fácilmente en tratamiento con etóxido de sodio.

$$\underset{\substack{\text{Malonato de dietilo}\\ \text{(ácido más fuerte:}\\ pK_a = 13)}}{CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3} + \underset{\text{Etóxido de sodio}}{NaOCH_2CH_3} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Sal de sodio del}\\ \text{malonato de dietilo}}}{\left[CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}{\cdots}\underset{H}{\underset{|}{C}}{\cdots}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3\right]^- Na^+} + \underset{\substack{\text{Etanol}\\ \text{(ácido más débil:}\\ pK_a = 16)}}{CH_3CH_2OH}$$

El tratamiento del anión malonato de dietilo con halogenuros de alquilo conduce a la alquilación en el C-2.

$$CH_3CH_2OC(=O)\overset{-}{C}H(Na^+)C(=O)OCH_2CH_3 + R{-}X \xrightarrow{S_N2} CH_3CH_2OC(=O)CH(R)C(=O)OCH_2CH_3 + NaX$$

Sal de sodio del malonato de dietilo; halogenuro de alquilo — 2-Alquilderivado del malonato de dietilo — Halogenuro de sodio

Al convertir el derivado alquilado en C-2, en el derivado correspondiente del ácido malónico, por hidrólisis de éster, se forma un compuesto susceptible a la descarboxilación térmica. En el caso normal se requieren temperaturas aproximadas a 180°C.

$$CH_3CH_2OC(=O)CH(R)C(=O)OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ HO^-,\ H_2O} HOC(=O)CH(R)C(=O)OH \xrightarrow[-CO_2]{\text{calor}} RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

2-Alquilderivado del malonato de dietilo — 2-Alquilderivado del ácido malónico — Ácido carboxílico

En un ejemplo típico de la síntesis con éster malónico, se ha preparado ácido 6-heptenoico a partir de 5-bromo-1-penteno:

$$H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2Br + CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{NaOCH_2CH_3} H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2$$

5-Bromo-1-penteno — Malonato de dietilo — 2-(4-Pentenil)malonato de dietilo (85%)

$$\xrightarrow{1.\ HO^-,\ H_2O;\ 2.\ H_3O^+;\ 3.\ \text{calor}} H_2C{=}CHCH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Ácido 6-heptenoico (75%)

PROBLEMA 21.7

Indique cómo podría preparar cada uno de los siguientes ácidos carboxílicos partiendo del malonato de dietilo y todos los reactivos necesarios, orgánicos o inorgánicos:

a) Ácido 3-metilpentanoico
b) Ácido nonanoico
c) Ácido 4-metilhexanoico
d) Ácido 3-fenilpropanoico

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Se analiza retrosintéticamente la molécula deseada desconectando mentalmente un enlace con el átomo de carbono α.

$$CH_3CH_2CH(CH_3)\,\text{⁞}\,\overset{\alpha}{C}H_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \Longrightarrow CH_3CH_2CH(CH_3){-}X + :\overset{-}{C}H_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Se desconecta aquí

Ácido 3-metilpentanoico — Halogenuro de alquilo requerido — Derivado del malonato de dietilo

Se observa que es necesario un halogenuro de alquilo secundario como agente alquilante. El anión del malonato de dietilo es una base más débil que el ion etóxido, y reacciona más con halogenu-

ros de alquilo secundarios por sustitución, que por eliminación. Así, la síntesis del ácido 3-metilpentanoico comienza con la alquilación del anión del malonato de dietilo con 2-bromobutano.

$$CH_3CH_2CHBr(CH_3) + CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{3. } H_3O^+ \text{ 4. calor}]{\text{1. } NaOCH_2CH_3\text{, etanol 2. NaOH, } H_2O} CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2COH(=O)$$

2-Bromobutano — Malonato de dietilo — Ácido 3-metilpentanoico

Como realmente ocurre, y como se ha informado en las publicaciones de química, el malonato de dietilo se ha alquilado con 2-bromobutano, con rendimientos de 83 a 84%, y el producto de la reacción se convierte en ácido 3-metilpentanoico por saponificación, acidulación y descarboxilación, con rendimientos de 62 a 65%.

Si se hacen dos pasos sucesivos de alquilación, las síntesis con éster malónico se pueden aplicar en la obtención de derivados del ácido acético disustituidos en α,α:

$$CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. } CH_3Br]{\text{1. } NaOCH_2CH_3\text{, etanol}} CH_3CH(COOCH_2CH_3)_2$$

Malonato de dietilo — 2-Metilmalonato de dietilo (79 a 83%)

$$\xrightarrow[\text{2. } CH_3(CH_2)_8CH_2Br]{\text{1. } NaOCH_2CH_3\text{, etanol}} (H_3C)(CH_3(CH_2)_8CH_2)C(COOCH_2CH_3)_2$$

2-Decil-2-metilmalonato de dietilo

$$\xrightarrow[\text{3. calor}]{\text{1. KOH, etanol-agua 2. } H_3O^+} (H_3C)(CH_3(CH_2)_8CH_2)C(H)(COOH)$$

Ácido 2-metildodecanoico (61 a 74%)

PROBLEMA 21.8

El acetoacetato de etilo también se puede someter a doble alquilación. Indique cómo se podría preparar 3-metil-2-butanona por doble alquilación del acetoacetato de etilo.

La síntesis con éster malónico se ha adaptado a la preparación de ácidos cicloalcano-carboxílicos a partir de dihaloalcanos:

$$CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. } BrCH_2CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaOCH_2CH_3\text{, etanol}} BrCH_2CH_2CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2$$

Malonato de dietilo — (No se aísla; se cicla en presencia de etóxido de sodio)

$$\downarrow$$

1,1-Ciclobutanodicarboxilato de dietilo (60 a 65%) (ciclobutano con dos grupos $COOCH_2CH_3$ en el mismo carbono)

$$\xrightarrow[\text{2. calor}]{\text{1. } H_3O^+}$$

Ácido ciclobutanocarboxílico (80% sobre el diéster) (ciclobutano con H y COOH)

El paso de ciclación está limitado a la formación de anillos de siete átomos de carbono, o menos.

PROBLEMA 21.9

La ciclopentil metil cetona se ha preparado partiendo de 1,4-dibromobutano y acetoacetato de etilo. Describa los pasos en esta síntesis, escribiendo una serie de ecuaciones que indiquen los materiales de partida, los reactivos y los intermediarios que se aíslan.

21.9 ADICIONES DE MICHAEL DE ANIONES ESTABILIZADOS

Los aniones estabilizados tienen una tendencia pronunciada a sufrir adición conjugada a los compuestos carbonílicos no saturados en α,β. Esta reacción, llamada *reacción de Michael*, se describió para aniones derivados de β-dicetonas en la sección 18.13. Los enolatos del acetoacetato de etilo y del malonato de dietilo también sufren adición de Michael al átomo de carbono β de aldehídos, cetonas y ésteres no saturados en α,β. Por ejemplo:

$$\underset{\text{Metil vinil cetona}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{=}CH_2} + \underset{\text{Malonato de dietilo}}{CH_2(COOCH_2CH_3)_2} \xrightarrow[\text{etanol}]{\text{KOH}} \underset{\text{2-(3-Oxobutil)malonato de dietilo (83\%)}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2}$$

En esta reacción, el enolato del malonato de dietilo se agrega al carbono β de la metil vinil cetona.

$$CH_3\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}{-}CH{=}CH_2 + :\overset{-}{C}H(COOCH_2CH_3)_2 \longrightarrow CH_3\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C}}{=}CH{-}CH_2{-}CH(COOCH_2CH_3)_2$$

El intermediario que se forma en el paso de adición nucleofílica sustrae un protón del solvente, para formar el producto observado.

$$CH_3\overset{:\ddot{O}:^-}{\overset{|}{C}}{=}CH{-}CH_2{-}CH(COOCH_2CH_3)_2 + H{-}\ddot{O}CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2 + {}^-:\ddot{O}CH_2CH_3$$

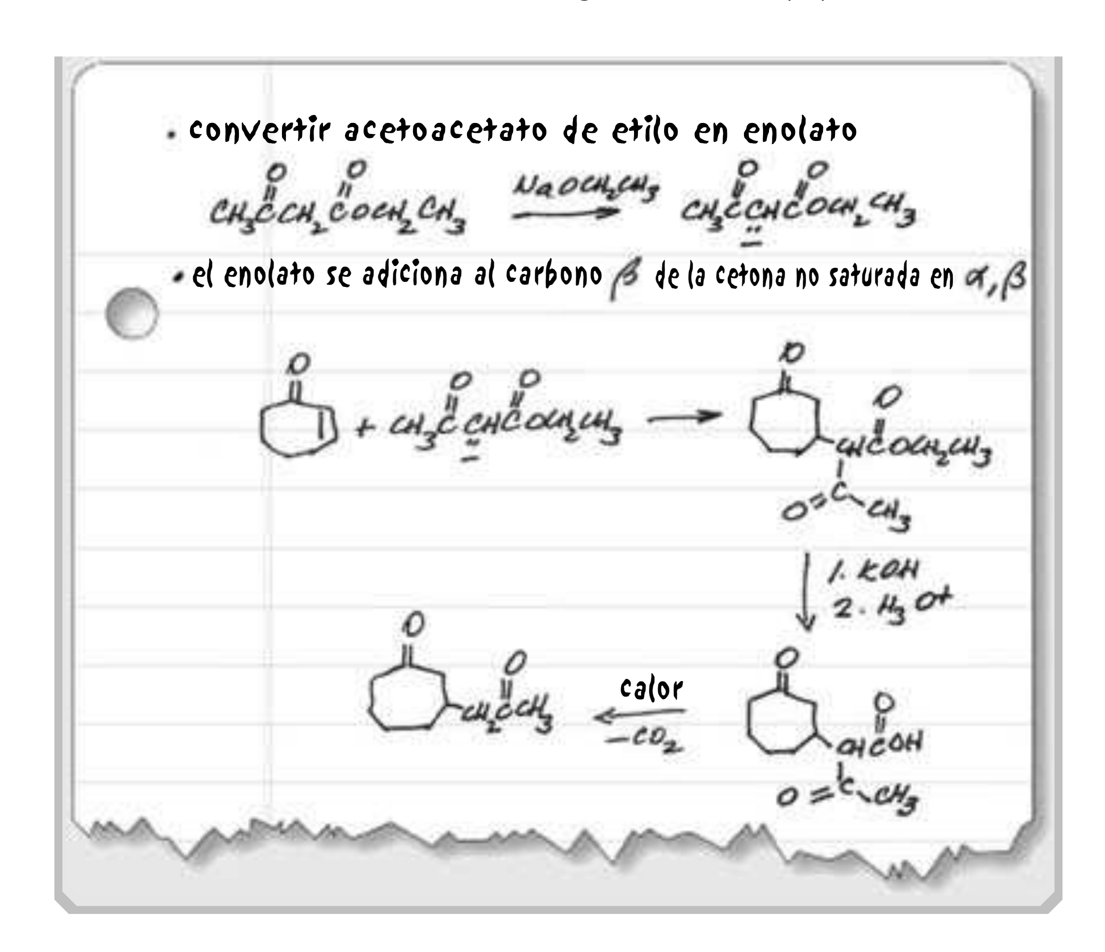
Después de aislarlo, el aducto de Michael puede someterse a hidrólisis y descarboxilación del éster. Cuando las cetonas no saturadas en α,β se someten a esta secuencia, los productos finales son 5-cetoácidos (δ-cetoácidos).

$$\underset{\text{2-(3-Oxobutil)malonato de dietilo (del malonato de dietilo y la metil vinil cetona)}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \text{ 3. calor}]{\text{1. KOH, etanol-agua}} \underset{\text{Ácido 5-oxohexanoico (42\%)}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH}$$

PROBLEMA 21.10

En su reactividad frente a compuestos carbonílicos no saturados en α,β, el acetoacetato de etilo tiene un comportamiento parecido al del malonato de dietilo. Escriba la estructura del producto de la siguiente secuencia de reacciones:

$$\underset{\text{2-Cicloheptenona}}{\text{(2-cicloheptenona)}} + \underset{\text{Acetoacetato de etilo}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3} \xrightarrow[\text{3. } H_3O^+ \text{ 4. calor}]{\text{1. } NaOCH_2CH_3\text{, etanol 2. KOH, etanol-agua}}$$



21.10 REACCIONES DE ENOLATOS DE ÉSTER GENERADOS CON DIISOPROPILAMIDA DE LITIO (LDA)

En la sección 21.1 se hizo notar que la desprotonación de ésteres simples usando bases como etóxido de sodio produce un equilibrio que sólo contiene una pequeña proporción del enolato. Cuando están presentes tanto el éster como su enolato, se hace una condensación de Claisen. También se dijo que la diisopropilamida de litio (LDA, de *lithium diisopropylamide*) es una base muy fuerte, capaz de desprotonar en forma cuantitativa los ésteres. Bajo estas condiciones, todo el éster se convierte en su enolato y no sucede la condensación de Claisen. Así, es posible llevar a cabo reacciones con el enolato del éster.

Los enolatos generados partiendo de ésteres simples, por desprotonación usando LDA, se pueden alquilar en el carbono α por reacción con halogenuros de alquilo.

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \xrightarrow[THF]{LDA} CH_3CH_2CH{=}C(OLi)(OCH_3) \xrightarrow{CH_3CH_2I} CH_3CH_2\underset{CH_3CH_2}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$$

Butanoato de metilo — Enolato de litio del butanoato de metilo — 2-Etilbutanoato de metilo (92%)

Los enolatos de éster se adicionan a aldehídos y cetonas, para formar β-hidroxiésteres.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[THF]{LiNR_2} H_2C{=}C(OLi)(OCH_2CH_3) \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ (CH_3)_2C{=}O} CH_3\underset{CH_3}{\underset{|}{\overset{HO}{\overset{|}{C}}}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Acetato de etilo — Enolato de litio del acetato de etilo — 3-Hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (90%)

PROBLEMA 21.11

Describa las síntesis eficientes de cada uno de los compuestos siguientes, a partir de aldehídos, cetonas, ésteres y halogenuros de alquilo, siguiendo los métodos descritos en esta sección:

a) $(CH_3)_2CHCH(CH_3)COCH_2CH_3$ (con C=O en el carbono del éster)

b) $C_6H_5CH(CH_3)COCH_3$ (con C=O)

c) 2-(1-hidroxi-1-fenilmetil)ciclohexanona: ciclohexanona con $CH(OH)C_6H_5$

d) ciclohexano con OH y $CH_2COC(CH_3)_3$ (C=O) en el mismo carbono

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El átomo de carbono α del éster tiene dos grupos alquilo distintos fijos a él.

$$(CH_3)_2CH \overset{ⓐ}{—} CH(\overset{ⓑ}{|}CH_3)COCH_2CH_3$$

Se desconecta el enlace ⓐ: $(CH_3)_2CHX + CH_3\ddot{C}^{-}HCOCH_2CH_3$

Se desconecta el enlace ⓑ: $CH_3X + (CH_3)_2CH\ddot{C}^{-}HCOCH_2CH_3$

El paso crítico de formación de enlace carbono-carbono requiere la sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo por un enolato de éster. Los halogenuros de metilo son más reactivos en reacciones S_N2 que los de isopropilo, y no pueden sufrir una eliminación como proceso competitivo; en consecuencia, se escoge la síntesis en que se forma el enlace ⓑ por alquilación.

$$(CH_3)_2CHCH_2COCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ LDA,\ THF} (CH_3)_2CHCH(CH_3)COCH_2CH_3$$

3-Metilbutanoato de etilo → 2,3-Dimetilbutanoato de etilo

(Esta síntesis ha aparecido en las publicaciones de química, y llega al producto deseado con 95% de rendimiento.)

21.11 RESUMEN

Sección 21.1 El protón más ácido de un éster está en el carbono α y tiene un valor de pK_a de unos 24. Cuando se trata con bases de alcóxido se forma un enolato de éster, que está en equilibrio con el éster de partida. El éster es el componente principal del equilibrio.

$$R\ddot{O}:^{-} + \text{Éster} \rightleftharpoons R\ddot{O}H + \text{Enolato de éster}$$

Éster — Enolato de éster

Las bases muy fuertes, como la diisopropilamida de litio (LDA), convierten por completo un éster en su enolato.

Los β-cetoésteres tienen valores de pK_a de aproximadamente 11, y las bases de alcóxido los convierten totalmente en sus enolatos.

$$RO^- + \beta\text{-Cetoéster} \rightleftharpoons ROH + \text{Enolato de }\beta\text{-cetoéster}$$

β-Cetoéster Enolato de β-cetoéster

Secciones 21.2 a 21.5 Los β-cetoésteres se preparan con los métodos que muestra la tabla 21.1.

Sección 21.6 Las hidrólisis de los β-cetoésteres, como las que muestra la tabla 21.1, forman β-cetoácidos, que sufren una descarboxilación rápida y forman cetonas.

$$\underset{\beta\text{-Cetoéster}}{RCCH_2COR'} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. NaOH, } H_2O} \underset{\beta\text{-Cetoácido}}{RCCH_2COH} \xrightarrow[-CO_2]{\text{calor}} \underset{\text{Cetona}}{RCCH_3}$$

El enolato de un β-cetoéster puede alquilarse con un halogenuro de alquilo, y el producto de esta reacción se sujeta a hidrólisis y descarboxilación de éster, para dar una cetona.

$$\underset{\beta\text{-Cetoéster}}{RC(=O)CH_2C(=O)OR'} + \underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{R''X} \xrightarrow{NaOR'} \underset{\beta\text{-Cetoéster alquilado}}{RC(=O)CH(R'')C(=O)OR'} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \text{ 3. calor}]{\text{1. } HO^-, H_2O} \underset{\text{Cetona}}{RCCH_2R''}$$

Sección 21.7 La **síntesis con éster acetoacético** es un procedimiento en el que el acetoacetato de etilo se alquila con un halogenuro de alquilo, como primer paso en la preparación de cetonas del tipo CH_3CCH_2R (con C=O).

$$\underset{\text{Acetoacetato de etilo}}{CH_3CCH_2COCH_2CH_3} \xrightarrow[CH_3CH{=}CHCH_2Br]{NaOCH_2CH_3} CH_3CCHCOCH_2CH_3(CH_2CH{=}CHCH_3) \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \text{ 3. calor}]{\text{1. } HO^-, H_2O} \underset{\text{5-Hepten-2-ona (81\%)}}{CH_3CCH_2CH_2CH{=}CHCH_3}$$

Sección 21.8 La **síntesis con éster malónico** se relaciona con la síntesis con éster acetoacético. Los halogenuros de alquilo (RX) se convierten en ácidos carboxílicos del tipo RCH_2COOH por reacción con el ion enolato derivado del malonato de dietilo, seguida por saponificación y descarboxilación.

$$\underset{\text{Malonato de dietilo}}{CH_2(COOCH_2CH_3)_2} \xrightarrow[\text{3-clorociclopenteno (Cl)}]{NaOCH_2CH_3} \text{ciclopentenil}{-}CH(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \text{ 3. calor}]{\text{1. } HO^-, H_2O} \text{ciclopentenil}{-}CH_2COH$$

Malonato de dietilo Ácido (2-ciclopentil) acético (66%)

TABLA 21.1 Preparación de β-cetoésteres

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Condensación de Claisen (sección 21.2) Los ésteres del tipo $RCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OR'$ se convierten en β-cetoésteres al tratarlos con bases de alcóxido. Una molécula de un éster se convierte en su enolato y una segunda molécula de éster funciona como agente acilante frente al enolato.	$2RCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OR' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOR'} RCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\underset{R}{\underset{\mid}{C}}H\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OR' + R'OH$ Éster; β-Cetoéster; Alcohol $2CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\underset{CH_2CH_3}{\underset{\mid}{C}}H\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3$ Butanoato de etilo; 2-Etil-3-oxohexanoato de etilo (76%)
Ciclación de Dieckmann (sección 21.3) Es un análogo intramolecular de la condensación de Claisen. Con esta reacción se pueden formar β-cetoésteres cíclicos en los que el anillo tiene de cinco a siete miembros.	$C_6H_4(CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3}$ indan-2-ona con $\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3$ en C-1 1,2-Bencenodiacetato de dietilo; Indan-2-ona-1-carboxilato de etilo (70%)
Condensaciones mixtas de Claisen (sección 21.4) El carbonato de dietilo, oxalato de dietilo, formiato de etilo y los ésteres de benzoato no pueden formar enolatos de éster, pero pueden funcionar como agentes acilantes frente a otros enolatos de éster.	$R\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 + R'CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} R\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\underset{R'}{\underset{\mid}{C}}H\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3$ Éster; Otro éster; β-cetoéster $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 + CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} CH_3CH(\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3)\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3$ Propanoato de etilo; Oxalato de dietilo; 3-Metil-2-oxobutanodioato de dietilo (60 a 70%)
Acilación de cetonas (sección 21.4) El carbonato de dietilo y el oxalato de dietilo se pueden usar para acilar enolatos de cetona y obtener β-cetoésteres.	$RCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}R' + CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} R\underset{\overset{\parallel}{O}\,COCH_2CH_3}{\underset{\mid}{C}}H\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}R'$ Cetona; Carbonato de dietilo; β-Cetoéster $(CH_3)_3CCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}CH_3 + CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3} (CH_3)_3CCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3$ 4,4-Dimetil-2-pentanona; Carbonato de dietilo; 5,5-Dimetil-3-oxohexanoato de etilo (66%)

Sección 21.9 La **adición de Michael** de los iones enolato derivados del acetoacetato de etilo y del malonato de dietilo es un método alternativo para preparar sus derivados alquilados en α.

$$CH_2(COOCH_2CH_3)_2 + CH_3CH{=}CHCOCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaOCH_2CH_3} CH_3CH(CH(COOCH_2CH_3)_2)CH_2COCH_2CH_3$$

Malonato de dietilo — 2-Butenoato de etilo — 2-Metilpropano-1,1,3-tricarboxilato de trietilo (95%)

Sección 21.10 La desprotonación de ésteres con diisopropilamida de litio lleva, en forma cuantitativa, al enolato correspondiente. Los enolatos de éster generados bajo estas condiciones funcionan como nucleófilos frente a los halogenuros de alquilo, aldehídos y cetonas, y ésteres. El ejemplo de abajo muestra la generación y alquilación de un enolato derivado de una lactona.

(lactona) $\xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ LDA,\ THF}$ (lactona con CH_3 en α)

PROBLEMAS

21.12 Las preguntas siguientes corresponden a los ésteres indicados y a su comportamiento bajo las condiciones de la condensación de Claisen.

$CH_3CH_2CH_2CH_2COCH_2CH_3$ (C=O) — Pentanoato de etilo

$CH_3CH_2CH(CH_3)COCH_2CH_3$ — 2-Metilbutanoato de etilo

$CH_3CH(CH_3)CH_2COCH_2CH_3$ — 3-Metilbutanoato de etilo

$(CH_3)_3CCOCH_2CH_3$ — 2,2-Dimetilpropanoato de etilo

a) Dos de estos ésteres se convierten en β-cetoésteres, con buen rendimiento, por tratamiento con etóxido de sodio y posterior acidulación de la mezcla de reacción. ¿Cuáles son? Escriba la estructura del producto de condensación de Claisen para cada uno.

b) Un éster es capaz de convertirse en β-cetoéster por tratamiento con etóxido de sodio, pero la cantidad de β-cetoéster que se puede aislar después de acidular la mezcla de reacción es muy pequeña. ¿Cuál éster es?

c) Un éster es incapaz de reaccionar bajo las condiciones de la condensación de Claisen. ¿Cuál es? ¿Por qué?

21.13 *a*) Escriba la estructura del producto de condensación de Claisen del fenilacetato de etilo ($C_6H_5CH_2COOCH_2CH_3$).

b) ¿Qué cetona aislaría después de la saponificación y descarboxilación de este producto de condensación de Claisen?

c) ¿Qué cetona aislaría después de tratar el producto de condensación de Claisen, de un fenilacetato de etilo con etóxido de sodio y bromuro de alquilo, seguida por saponificación y descarboxilación?

d) Escriba la estructura del producto de condensación mixta de Claisen, de fenilacetato de etilo y benzoato de etilo.

e) ¿Qué cetona aislaría después de la saponificación y descarboxilación del producto en la parte *d*)?

f) ¿Qué cetona aislaría usted después de tratar el producto de la parte *d*) con etóxido de sodio y bromuro de alilo, seguido de saponificación y descarboxilación?

21.14 Todas las preguntas que siguen son acerca del (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo.

O O ‖ $COCH_2CH_3$

(2-Oxociclohexano)carboxilato de etilo

a) Escriba una ecuación química que indique cómo podría prepararse (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo mediante una reacción de Dieckmann.

b) Escriba una ecuación química que indique cómo podría prepararse (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo por acilación de una cetona.

c) Escriba fórmulas estructurales de las dos formas enol más estables del (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo.

d) Escriba las tres formas de resonancia más estables del enolato más estable derivado del (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo.

e) Indique cómo podría usarse (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo para preparar 2-metilciclohexanona.

f) Escriba la estructura del producto formado en el tratamiento de (2-oxociclohexano)carboxilato de etilo con acroleína ($H_2C{=}CHCH$ ) en presencia de etóxido de sodio.

21.15 Escriba la estructura del producto formado en la reacción del acetoacetato de etilo con cada una de las sustancias siguientes:

a) 1-Bromopentano y etóxido de sodio

b) Saponificación y descarboxilación del producto de la parte *a*)

c) Yoduro de metilo y el producto de la parte *a*) tratado con etóxido de sodio

d) Saponificación y descarboxilación del producto de la parte *c*)

e) 1-Bromo-3-cloropropanona y un equivalente de etóxido de sodio

f) El producto de la parte *e*) tratado con un segundo equivalente de etóxido de sodio

g) Saponificación y descarboxilación del producto de la parte *f*)

h) Fenil vinil cetona y etóxido de sodio

i) Saponificación y descarboxilación del producto de la parte *h*)

21.16 Repita el problema anterior con malonato de dietilo.

21.17 *a*) Sólo una cantidad pequeña (menos de 0.01%) de la forma enol del malonato de dietilo está presente en el equilibrio. Escriba una fórmula estructural para este enol.

b) Las formas enol están presentes hasta en 8% en acetoacetato de etilo. Hay tres posibles enoles continuamente isoméricos. Escriba las fórmulas estructurales de esos tres enoles. ¿Cuál es la más estable? ¿Y la menos estable? ¿Por qué?

c) El bromo reacciona rápidamente con el malonato de dietilo y también con el acetoacetato de etilo. La reacción se cataliza con ácido y se desprende bromuro de hidrógeno. ¿Cuál es el producto de cada reacción?

21.18 *a*) Al agregar un equivalente de yoduro de metilmagnesio a acetoacetato de etilo, se consume el reactivo de Grignard, pero el único producto orgánico que se obtiene después de tratar la mezcla de reacción es acetoacetato de etilo. ¿Por qué? ¿Qué le sucede al reactivo de Grignard?

b) Al repetir la reacción, pero usando D_2O y DCl a la mezcla de reacción, se encuentra que el acetoacetato de etilo contiene deuterio. ¿En qué lugar se encuentra?

21.19 Escriba la estructura del principal producto orgánico de cada una de las reacciones siguientes:

a) Octanoato de etilo $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaOCH_2CH_3}$

b) Producto de la parte *a*) $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \text{ 3. calor}]{\text{1. } NaOH,\ H_2O}$

c) Acetoacetato de etilo + 1-bromobutanona $\xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ etanol}$

d) Producto de la parte *c*) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+ \ \ 3.\ calor]{1.\ NaOH,\ H_2O}$

e) Producto de la parte *c*) + 1-yodobutano $\xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ etanol}$

f) Producto de la parte *e*) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+ \ \ 3.\ calor]{1.\ NaOH,\ H_2O}$

g) Acetofenona + carbonato de dietilo $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3}$

h) Acetona + oxalato de dietilo $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3}$

i) Malonato de dietilo + 1-bromo-2-metilbutano $\xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ etanol}$

j) Producto de la parte *i*) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+ \ \ 3.\ calor]{1.\ NaOH,\ H_2O}$

k) Malonato de dietilo + 6-metil-2-ciclohexenona $\xrightarrow{NaOCH_2CH_3,\ etanol}$

l) Producto de la parte *k*) $\xrightarrow{H_2O,\ HCl,\ calor}$

m) Acetato de *ter*-butilo $\xrightarrow[2.\ benzaldehído \ \ 3.\ H_3O^+]{1.\ [(CH_3)_2CH]_2NLi,\ THF}$

21.20 Escriba la estructura del producto orgánico principal en cada una de las siguientes reacciones:

a) (ciclopentanona con CH_3CH_2 y dos $COOCH_2CH_3$) $\xrightarrow[calor]{H_2O,\ H_2SO_4}$ $C_7H_{12}O$

b) (triéster con tres grupos $COOCH_2CH_3$) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3}$ $C_{12}H_{18}O_5$

c) Producto de la parte *b*) $\xrightarrow[calor]{H_3O^+}$ $C_7H_{10}O_3$

d) (ciclopropano cis con H, H y dos $CH_2COOCH_2CH_3$) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOCH_2CH_3}$ $C_9H_{12}O_3$

e) Producto de la parte *d*) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+ \ \ 3.\ calor]{1.\ HO^-,\ H_2O}$ C_6H_8O

21.21 El sabor picante del pimiento de Indias se debe principalmente a una sustancia llamada *capsaicina*. Vea si puede deducir la estructura de la capsaicina con base en su síntesis en el laboratorio:

(alcohol insaturado)–OH $\xrightarrow{PBr_3}$ $C_8H_{15}Br$ $\xrightarrow[2.\ KOH,\ H_2O,\ calor \ \ 3.\ H_3O^+]{1.\ NaCH(CO_2CH_2CH_3)_2}$ $C_{11}H_{18}O_4$ $\xrightarrow{calor,\ 160\ a\ 180°C}$ $C_{10}H_{18}O_2$ $\xrightarrow{SOCl_2}$ $C_{10}H_{17}ClO$ $\xrightarrow{(CH_3O)(HO)C_6H_3CH_2NH_2}$ $C_{18}H_{27}NO_3$

Capsaicina

21.22 Indique cómo podría preparar cada una de las siguientes sustancias. Use la sustancia inicial indicada, con acetoacetato de etilo o con malonato de dietilo, y todos los reactivos inorgánicos necesarios. Suponga también que se consiguen sin dificultad los solventes orgánicos comunes.

a) 4-Fenil-2-butanona a partir de alcohol bencílico

b) Ácido 3-fenilpropanoico a partir de alcohol bencílico

c) 2-Alil-1,3-propanodiol a partir de propeno

d) 4-Penten-1-ol a partir de propeno

e) 5-Hexen-2-ol a partir de propeno

f) Ácido ciclopropanocarboxílico a partir de 1,2-dibromoetano

g) (ciclopropano-1,1-dicarboxamida: CNH_2 (C=O) ×2) a partir de 1,2-dibromoetano

h) $HO_2C(CH_2)_{10}CO_2H$ a partir de $HO_2C(CH_2)_6CO_2H$

21.23 La *difenadiona* inhibe la coagulación de la sangre; es un *anticoagulante*. Se usa para controlar las poblaciones de murciélagos vampiros en América del Sur, empleando una estrategia de "caballo de Troya". Se atrapan algunos murciélagos, se untan con difenadiona y después se liberan en su ambiente. Otros murciélagos, mientras se acicalan, ingieren el anticoagulante y se desangran hasta morir, sea internamente o debido a mordeduras o raspaduras accidentales.

O, O, $\overset{O}{\parallel}$ CCH

Difenadiona

Sugiera una síntesis de difenadiona a partir de 1,1difenilacetona y 1,2-bencendicarboxilato de dimetilo.

21.24 Se pueden preparar las β-lactonas, con buenos rendimientos, a partir de enolatos de tioéster. Sugiera un mecanismo para la reacción siguiente:

$CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}S-C_6H_5$ → 1. Diisopropilamida de litio (LDA), THF; 2. ciclohexanona (=O) → β-lactona espiro con CH_3 (92%)

21.25 El uso de epóxidos como agentes alquilantes para malonato de dietilo permite contar con una ruta útil hacia las γ-lactonas. Escriba ecuaciones que ilustren esa secuencia, a partir de óxido de estireno como epóxido de partida. ¿La lactona que se forma en esta reacción es 3-fenilbutanólido, o 4-fenilbutanólido?

C_6H_5 ... O ... O — 3-Fenilbutanólido

C_6H_5 ... O ... O — 4-Fenilbutanólido

21.26 El malonato de dietilo se prepara en la industria por hidrólisis y esterificación del cianoacetato de etilo.

$N\equiv CCH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OCH_2CH_3$

Cianoacetato de etilo

La preparación del cianoacetato de etilo se hace pasando por el cloroacetato de etilo, y comienza con el ácido acético. Escriba una secuencia de reacciones que describan esta síntesis.

21.27 Cuando el compuesto de abajo se calentó en ácido clorhídrico acuoso a reflujo durante 60 horas, se aisló un producto con fórmula molecular $C_5H_6O_3$, con 97% de rendimiento. Identifique este producto. Junto con él, se forman otras tres sustancias que contienen carbono. ¿Cuáles son?

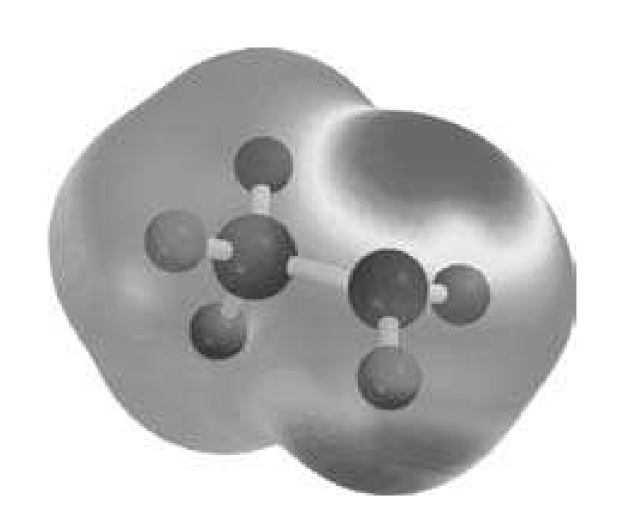
O
‖
CH_3O $COCH(CH_3)_2$
CH_3O $COCH(CH_3)_2$
‖
O

21.28 Identifique los compuestos A, B y C en la siguiente secuencia de síntesis.

$$\text{Compuesto A } (C_6H_{10}O_2) + H_2C(CO_2CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{NaOCH_2CH_3} \text{Compuesto B } (C_{13}H_{22}O_6)$$

1. NaOH, H_2O
2. H_3O^+
3. calor

$$CH_3CH(CH_2CO_2H)_2 \xleftarrow{\text{calor}} \text{Compuesto C } (C_7H_{10}O_6)$$



Aminas

Esbozo del capítulo

22.1 NOMENCLATURA DE LAS AMINAS 922
22.2 ESTRUCTURA Y ENLACES 924
22.3 PROPIEDADES FÍSICAS 926
22.4 BASICIDAD DE LAS AMINAS 926
■ *Las aminas como productos naturales* 932
22.5 SALES DE TETRAALQUILAMONIO COMO CATALIZADORES DE TRANSFERENCIA DE FASES 934
22.6 REACCIONES DE OBTENCIÓN DE AMINAS: REPASO Y PERSPECTIVA 935
22.7 PREPARACIÓN DE AMINAS POR ALQUILACIÓN DEL AMONIACO 937
22.8 SÍNTESIS DE GABRIEL DE ALQUILAMINAS PRIMARIAS 938
22.9 PREPARACIÓN DE AMINAS POR REDUCCIÓN 939
22.10 AMINACIÓN REDUCTORA 942
22.11 REACCIONES DE LAS AMINAS: REPASO Y PERSPECTIVA 943
22.12 REACCIÓN DE LAS AMINAS CON HALOGENUROS DE ALQUILO 945
22.13 LA ELIMINACIÓN DE HOFMANN 945
22.14 SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA EN ARILAMINAS 947
22.15 NITROSACIÓN DE ALQUILAMINAS 950
22.16 NITROSACIÓN DE ARILAMINAS 952

CAPÍTULO 22

22.17 TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS DE LAS SALES DE ARILDIAZONIO 953
22.18 ACOPLAMIENTO AZOICO 957
■ *De los colorantes a las sulfas* 958
22.19 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS AMINAS 959
22.20 RESUMEN 962
PROBLEMAS 969

Mecanismos

22.1 Reacciones de un ion alquildiazonio 951

Los compuestos nitrogenados son esenciales para la vida. En último término, su fuente es el nitrógeno atmosférico que, por un proceso llamado *fijación del nitrógeno*, se reduce a amoniaco y después se convierte en compuestos orgánicos nitrogenados. En este capítulo se describe la química de las **aminas**, que son derivados orgánicos del amoniaco. Las **alquilaminas** tienen su nitrógeno unido a un carbono con hibridación sp^3; las **arilaminas** tienen su nitrógeno unido a un carbono con hibridación sp^2, de un anillo bencénico o bencenoide.

R—N̈ (con dos enlaces más)   Ar—N̈ (con dos enlaces más)

R = grupo alquilo: alquilamina   Ar = grupo arilo: arilamina

Las aminas, igual que el amoniaco, son bases débiles. Sin embargo, son las bases sin carga más fuertes que se encuentran en cantidades importantes bajo condiciones fisiológicas. En general, las aminas son las bases que participan en las reacciones biológicas ácido-base; con frecuencia son los nucleófilos en las sustituciones nucleofílicas biológicas.

La palabra *vitamina* fue acuñada en 1912, creyendo que las sustancias de la dieta que evitaban el escorbuto, la pelagra, el beriberi, el raquitismo y otras enfermedades eran "aminas vitales". En muchos casos se confirmó esa creencia: se demostró que ciertas vitaminas sí eran aminas. Sin embargo, en otros casos las vitaminas no resultaron serlo. No obstante, el nombre

vitamina entró a nuestro idioma, y quedó como recordatorio de que los primeros químicos reconocieron el lugar fundamental que ocupan las aminas en los procesos biológicos.

22.1 NOMENCLATURA DE LAS AMINAS

A diferencia de los alcoholes y los halogenuros de alquilo, que se clasifican como primarios, secundarios o terciarios, de acuerdo con el grado de sustitución del carbono que lleva el grupo funcional, las aminas se clasifican de acuerdo con su *grado de sustitución en el nitrógeno*. Una amina con un carbono unido al nitrógeno es una *amina primaria*; una amina con dos carbonos es una *amina secundaria* y una amina con tres es una *amina terciaria*.

H, H, N:, R — Amina primaria
H, R′, N:, R — Amina secundaria
R″, R′, N:, R — Amina terciaria

Los grupos unidos al nitrógeno pueden ser cualquier combinación de grupos alquilo o arilo.

En el sistema de la IUPAC el nombre de las aminas se asigna en dos formas principales: como *alquilaminas* o como *alcanaminas*. Cuando las aminas primarias se nombran como alquilaminas, la terminación *amina* se agrega al nombre del grupo alquilo que lleva el nitrógeno. Cuando se nombran como alcanaminas, el grupo alquilo se escribe como un alcano, y la terminación -*e* se sustituye por -*amina*.

$CH_3CH_2NH_2$ — Etilamina (etanamina)

Ciclohexano–NH_2 — Ciclohexilamina (ciclohexanamina)

$CH_3CHCH_2CH_2CH_3$ con NH_2 en C-2 — 1-Metilbutilamina (2-pentanamina)

PROBLEMA 22.1

Asigne un nombre aceptable de alquilamina o de alcanamina a cada una de las aminas siguientes:

a) $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$

b) $C_6H_5CHNH_2$ con CH_3 en el carbono CH

c) $H_2C{=}CHCH_2NH_2$

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El sustituyente amino está unido a un grupo etilo que contiene un sustituyente fenilo en C-2. Se puede decir que el compuesto $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$ es 2-feniletilamina o 2-feniletanamina.

La anilina fue aislada por primera vez en 1826 como producto de degradación del índigo, colorante azul oscuro que se obtiene de la planta *Indigofera anil*, de las Indias Occidentales, y de la que se deriva el nombre *anilina*.

Anilina es el nombre base de la IUPAC para los derivados del benceno sustituidos por un amino. Los derivados sustituidos de la anilina se numeran comenzando en el carbono que contiene al grupo amino. Los sustituyentes se mencionan en orden alfabético, y la dirección de la numeración es determinada por la acostumbrada regla del "primer punto de diferencia".

F (4) — anillo bencénico — (1) NH_2 : *p*-Fluoroanilina

NH_2 (1), CH_2CH_3 (2), Br (5) en anillo bencénico: 5-Bromo-2-etilanilina

También las arilaminas se pueden nombrar como *arenaminas*. Así, *bencenamina* es un nombre alternativo de anilina, aunque rara vez se usa.

Los compuestos con dos grupos amino se nombran añadiendo el sufijo -*diamina* al nombre del alcano o areno correspondientes. La -*e* final del hidrocarburo base se conserva.

$H_2NCH_2CH(NH_2)CH_3$ — 1,2-Propanodiamina

$H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ — 1,6-Hexanodiamina

$H_2N-C_6H_4-NH_2$ — 1,4-Bencenodiamina

A los grupos amino se les da una prioridad muy baja cuando se identifica el compuesto base para asignar nombres. Los grupos hidroxilo y carbonilo tienen mayor prioridad que los grupos amino. En esos casos, el grupo amino se nombra como sustituyente.

$HOCH_2CH_2NH_2$ — 2-Aminoetanol

$HC(=O)-C_6H_4-NH_2$ (1, 4) — *p*-Aminobenzaldehído (4-Aminobencenocarbaldehído)

Los nombres de las aminas secundarias y terciarias se asignan como derivados *N*-sustituidos de las aminas primarias. La amina primaria base es la que tiene la cadena de carbonos más larga. Se agrega el prefijo *N*- como localizador para identificar, cuando es necesario, a los sustituyentes en el nitrógeno del amino.

$CH_3NHCH_2CH_3$ — *N*-Metiletilamina (una amina secundaria)

Anillo bencénico con $NHCH_2CH_3$ (1), NO_2 (3), Cl (4) — 4-Cloro-*N*-etil-3-nitroanilina (una amina secundaria)

Cicloheptano con $N(CH_3)_2$ — *N*,*N*-Dimetilcicloheptilamina (una amina terciaria)

PROBLEMA 22.2

Asigne nombres como alcanamina a la *N*-metiletilamina y a la *N*,*N*-dimetilcicloheptilamina.

SOLUCIÓN MUESTRA La *N*-metiletilamina (ejemplo anterior, $CH_3NHCH_2CH_3$) es un derivado *N*-sustituido de la etanamina; es *N*-metiletanamina.

PROBLEMA 22.3

Clasifique la siguiente amina como primaria, secundaria o terciaria, y asigne un nombre de la IUPAC aceptado.

$(CH_3)_2CH-C_6H_4-N(CH_3)CH_2CH_3$

Un nitrógeno que tiene cuatro sustituyentes tiene carga positiva, y se nombra como ion *amonio*. El anión que se asocia con él también se identifica en el nombre.

$CH_3\overset{+}{N}H_3\ Cl^-$ — Cloruro de metilamonio

(ciclopentil)$\overset{+}{N}(CH_3)(H)CH_2CH_3\ CF_3CO_2^-$ — Trifluoroacetato de *N*-etil-*N*-metilciclopentilamonio

$C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ I^-$ — Yoduro de benciltrimetilamonio (una sal cuaternaria de amonio)

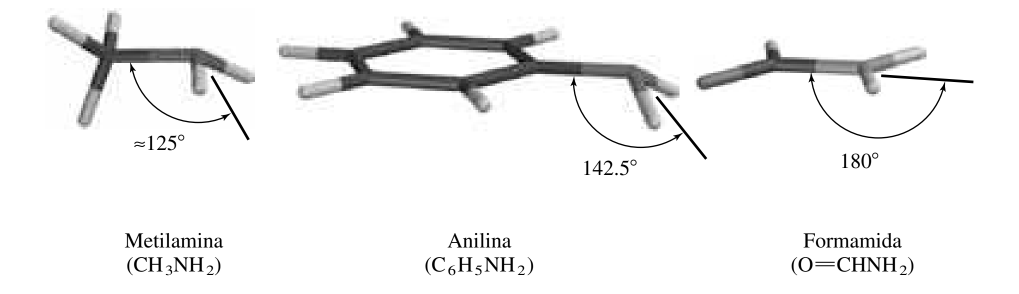
Las sales de amonio que tienen cuatro grupos alquilo unidos al nitrógeno se llaman **sales cuaternarias de amonio**.

22.2 ESTRUCTURA Y ENLACES

Alquilaminas: Como se muestra en la figura 22.1, la metilamina, al igual que el amoniaco, tiene un arreglo piramidal de los enlaces con el nitrógeno. Sus ángulos H—N—H (106°) son un poco menores que el valor tetraédrico de 109.5°, mientras que el ángulo C—N—H (112°) es un poco mayor. La distancia del enlace C—N, 147 pm, está entre las distancias características de C—C en los alcanos (153 pm) y las del enlace C—O en los alcoholes (143 pm).

El nitrógeno y el carbono tienen hibridación sp^3, y están unidos por un enlace σ en la metilamina. El par electrónico no compartido del nitrógeno ocupa un orbital híbrido sp^3. Ese par no compartido interviene en reacciones en las que las aminas se comportan como bases o nucleófilos. El mapa del potencial electrostático de la metilamina muestra con claridad la concentración de la densidad electrónica en el nitrógeno.

Arilaminas: La anilina, al igual que las alquilaminas, tiene un arreglo piramidal de enlaces en torno al nitrógeno, pero esa pirámide es algo más plana. Una medida del grado de este aplanamiento se observa en el ángulo entre el enlace carbono-nitrógeno y la bisectriz del ángulo H—N—H.



Metilamina (CH_3NH_2) — Anilina ($C_6H_5NH_2$) — Formamida ($O{=}CHNH_2$)

Para el nitrógeno con hibridación sp^3, este ángulo (distinto del ángulo de enlace C—N—H) es 125°, y los ángulos medidos en las alquilaminas simples son cercanos a él. El ángulo correspondiente de la hibridación sp^2 en el nitrógeno, con arreglo plano de enlaces, como en las amidas,

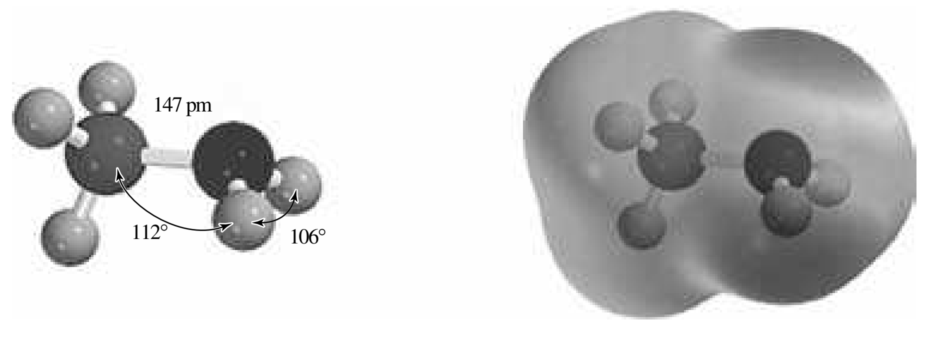


FIGURA 22.1 Metilamina. *a*) Ángulos de enlace en el nitrógeno y distancia del enlace C—N. *b*) El par de electrones no compartido del nitrógeno es un gran contribuyente para la concentración de la carga negativa que se indica con la región de color rojo en el mapa del potencial electrostático. (Vea sección a color, p. C-13.)



FIGURA 22.2 Mapas del potencial electrostático de la anilina, donde la geometría en el nitrógeno es *a*) no plana y *b*) plana. En la geometría no plana, el par no compartido ocupa un orbital híbrido sp^3 del nitrógeno. La región de máxima densidad electrónica en *a*) se asocia con el nitrógeno. En la geometría plana, el nitrógeno tiene hibridación sp^2, y el par electrónico está deslocalizado entre un orbital *p* del nitrógeno y el sistema π del anillo. La región de máxima densidad electrónica en *b*) abarca tanto al anillo como al nitrógeno. En la estructura real se combinan las propiedades de ambas: el nitrógeno adopta un estado de hibridación entre sp^3 y sp^2. (Vea sección a color, p. C-13.)

es 180°. El valor de este ángulo, medido en la anilina es 142.5°, lo que sugiere una hibridación algo más cercana a sp^3 que a sp^2.

La estructura de la anilina refleja un compromiso entre dos modos de enlace con el par electrónico no compartido del nitrógeno (figura 22.2). Los electrones son atraídos con más fuerza hacia el nitrógeno cuando están en un orbital con cierto carácter *s*, por ejemplo, un orbital híbrido sp^3, que cuando están en un orbital *p*. Por otra parte, la deslocalización de esos electrones en el sistema aromático π se logra mejor si ocupan un orbital *p*. Un orbital *p* del nitrógeno está mejor alineado para traslaparse con los orbitales *p* del anillo del benceno y formar un sistema π extendido de lo que puede estar un orbital híbrido sp^3. El resultado de esas dos fuerzas opuestas es que el nitrógeno adopta una hibridación de sus orbitales que está entre sp^3 y sp^2.

La geometría en el nitrógeno de las aminas se describe en un artículo titulado "What Is the Geometry at Trigonal Nitrogen?", en la edición de enero de 1998, del *Journal of Chemical Education*, pp. 108-109.

La descripción correspondiente de la resonancia muestra la deslocalización del par electrónico no compartido del nitrógeno en función de la contribución en estructuras dipolares.

Estructura de Lewis más estable para la anilina

Formas de resonancia dipolares de la anilina

Los modelos orbital y de resonancia para los enlaces en las arilaminas sólo son formas alternativas de describir el mismo fenómeno. La deslocalización del par electrónico no compartido del nitrógeno disminuye la densidad electrónica en el nitrógeno, mientras que la aumenta en el sistema π del anillo aromático. Ya se ha visto una consecuencia química de esto en el alto grado de reactividad de la anilina en las reacciones de sustitución electrofílica aromática (sección 12.12). Más adelante, en este capítulo, se describirán otras formas en las que la deslocalización electrónica afecta las propiedades de las arilaminas.

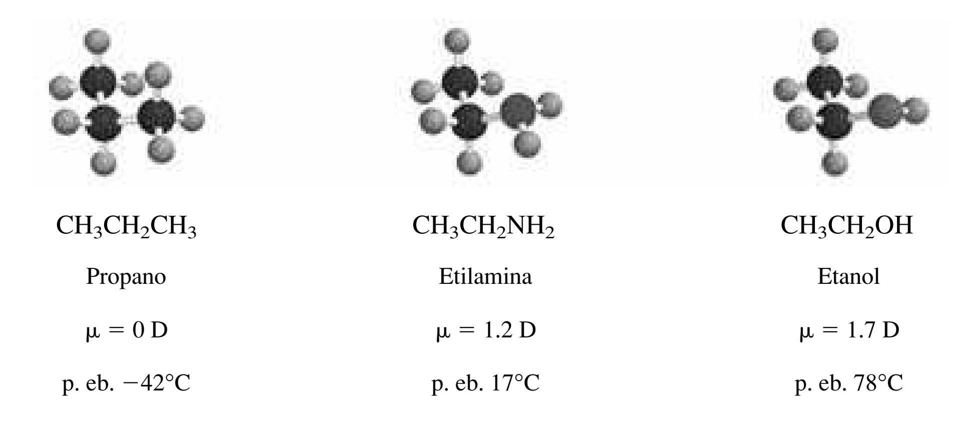
PROBLEMA 22.4

Al aumentar el grado de deslocalización electrónica en el anillo, la geometría del nitrógeno se hace plana. Por ejemplo, la *p*-nitroanilina es plana. Escriba una forma de resonancia de la *p*-nitroanilina que muestre la forma en que el grupo nitro aumenta la deslocalización electrónica.

En el apéndice 1 se presenta un conjunto de propiedades físicas de algunas aminas representativas. Las alquilaminas que se encuentran con más frecuencia son líquidos con desagradable olor "a pescado".

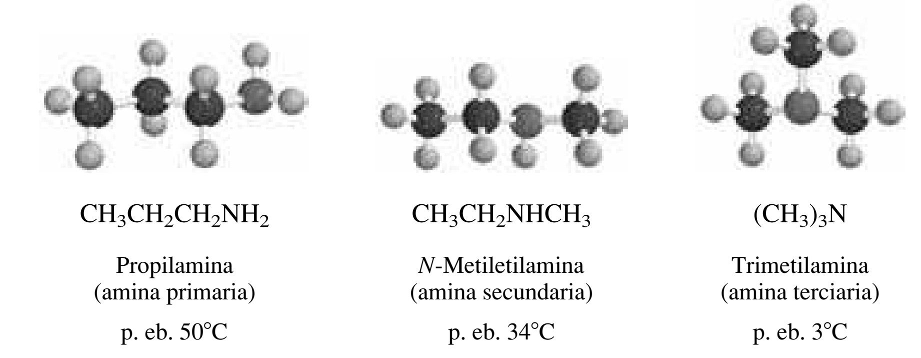
22.3 PROPIEDADES FÍSICAS

Con frecuencia se ha visto que la naturaleza polar de una sustancia puede afectar sus propiedades físicas, como el punto de ebullición. Esto es cierto con las aminas, pues son más polares que los alcanos, pero menos que los alcoholes. Entre compuestos de constitución similar, las alquilaminas tienen puntos de ebullición mayores que los alcanos, pero menores que los alcoholes.



Las interacciones dipolo-dipolo, en especial los puentes de hidrógeno, existen en las aminas, pero no en los alcanos. Sin embargo, como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, un enlace N—H es menos polar que un enlace O—H, y el puente de hidrógeno es más débil en las aminas que en los alcoholes.

Entre las aminas isoméricas, las primarias tienen los mayores puntos de ebullición, y las terciarias los menores.



Las aminas primarias y secundarias pueden participar en la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares, pero las aminas terciarias como no tienen enlaces N—H, no pueden.

Las aminas que tienen menos de seis o siete átomos de carbono son solubles en agua. Todas las aminas, hasta las terciarias, pueden comportarse como aceptoras de un protón en puentes de hidrógeno con moléculas de agua.

La arilamina más simple, la anilina, es líquida a temperatura ambiente, y su punto de ebullición es 184°C. Casi todas las demás arilaminas tienen puntos de ebullición más altos. La anilina sólo es ligeramente soluble en agua (3 g/100 ml). Los derivados sustituidos de la anilina tienden a ser todavía menos solubles en agua.

22.4 BASICIDAD DE LAS AMINAS

Como se dijo en la sección 1.14, es más útil describir la basicidad de las aminas en función de los valores de pK_a de sus ácidos conjugados que por sus constantes de basicidad, K_b. Siempre se debe tener en cuenta que:

Mientras más básica es la amina, su ácido conjugado es más débil.

Mientras más básica es la amina, el valor del pK_a *de su ácido conjugado es mayor.*

Al citar la basicidad de una amina de acuerdo con el valor de pK_a de su ácido conjugado, es posible analizar las reacciones ácido-base de las aminas de acuerdo con las relaciones de Brønsted acostumbradas. Por ejemplo, se puede observar que ácidos tan débiles como el acético convierten a las aminas en iones amonio:

Recuerde que las reacciones ácido-base son favorables cuando el ácido más fuerte está en el lado izquierdo, y el ácido más débil está en el derecho.

$$CH_3\ddot{N}H_2 + H-\ddot{O}CCH_3(=O) \rightleftharpoons CH_3\overset{+}{N}H_3 + {}^{-}:\ddot{O}CCH_3(=O)$$

Metilamina | Ácido acético (ácido más fuerte; pK_a = 4.7) | Ion metilamonio (ácido más débil; pK_a = 10.7) | Ion acetato

A la inversa, cuando se agrega hidróxido de sodio a una sal de amonio, se transforma en la amina libre:

$$CH_3\overset{+}{N}H_2-H + {}^{-}:\ddot{O}H \rightleftharpoons CH_3\ddot{N}H_2 + H-\ddot{O}H$$

Ion metilamonio (ácido más fuerte; pK_a = 10.7) | Ion hidróxido | Metilamina | Agua (ácido más débil; pK_a = 15.7)

PROBLEMA 22.5

Aplique la ecuación Henderson-Hasselbalch (sección 19.4) en el cálculo de la relación $CH_3NH_3^+/CH_3NH_2$ en agua regulada a pH 7.

Su basicidad permite contar con un medio para separar las aminas de los compuestos orgánicos neutros. Una mezcla que contenga una amina se disuelve en éter dietílico, y se agita con ácido clorhídrico diluido para convertir la amina en una sal de amonio. Como es iónica, la sal de amonio se disuelve en la fase acuosa, que se separa de la capa etérea. Al agregar hidróxido de sodio a la capa acuosa, la sal de amonio se convierte de nuevo en la amina libre, que entonces se separa de la fase acuosa por extracción con una porción fresca de éter dietílico.

Las aminas son bases débiles, pero como clase, *las aminas son las bases más fuertes de todas las sustancias neutras*. La tabla 22.1 muestra datos de basicidad para varias aminas. Las relaciones más importantes que se pueden observar en esos datos son:

1. Las alquilaminas son bases un poco más fuertes que el amoniaco.
2. Las alquilaminas difieren muy poco entre sí, en cuanto a basicidad. Sus basicidades abarcan un intervalo menor que 10 en sus constantes de equilibrio (1 unidad de pK).
3. Las arilaminas son bases, aproximadamente un millón de veces (6 unidades de pK), más débiles que el amoniaco y las alquilaminas.

Las pequeñas diferencias de basicidad entre el amoniaco y las alquilaminas, y entre las diversas clases de alquilaminas (primarias, secundarias, terciarias), se deben a una mezcla de efectos. Al sustituir los hidrógenos del amoniaco por grupos alquilo se afectan ambos lados del equilibrio ácido-base, en formas que, en lo principal, se anulan.

Sin embargo, es diferente el reemplazo de hidrógenos por grupos arilo. Un grupo arilo afecta mucho más a la base que el ácido conjugado, y el efecto general es grande. Una forma de comparar alquilaminas y arilaminas es examinar el equilibrio de Brønsted para la transferencia de protones *hacia* una alquilamina *desde* el ácido conjugado de una arilamina.

$$C_6H_5\overset{+}{N}H_2-H + H-\ddot{N}H-C_6H_{11} \rightleftharpoons C_6H_5NH_2: + H-\overset{+}{N}H_2-C_6H_{11}$$

Ion anilinio (ácido más fuerte; pK_a = 4.6) | Ciclohexilamina | Anilina | Ion ciclohexilamonio (ácido más débil; pK_a = 10.6)

TABLA 22.1 **Basicidad de las aminas, de acuerdo con el valor de pK_a de sus ácidos conjugados***

Compuesto	Estructura	pK_a del ácido conjugado
Amoniaco	NH_3	9.3
Aminas primarias		
Metilamina	CH_3NH_2	10.6
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	10.8
Isopropilamina	$(CH_3)_2CHNH_2$	10.6
ter-Butilamina	$(CH_3)_3CNH_2$	10.4
Anilina	$C_6H_5NH_2$	4.6
Aminas secundarias		
Dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	10.7
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	11.1
N-Metilanilina	$C_6H_5NHCH_3$	4.8
Aminas terciarias		
Trimetilamina	$(CH_3)_3N$	9.7
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	10.8
N,N-Dimetilanilina	$C_6H_5N(CH_3)_2$	5.1

*En agua a 25°C.

El equilibrio que se observa en la ecuación está desplazado hacia la derecha. Para la transferencia de un protón del ácido conjugado de la anilina a la ciclohexilamina $K_{eq} = 10^6$, haciendo que la ciclohexilamina sea un millón de veces más básica que la anilina.

Si la ecuación se lee de izquierda a derecha, se puede decir que el ion anilinio es un ácido más fuerte que el ion ciclohexilamonio, porque la pérdida de un protón del ion anilinio deja un par electrónico no compartido en la anilina. La conjugación de este par no compartido con el anillo aromático se estabiliza en el lado derecho de la ecuación, y desplaza el equilibrio en esa dirección.

Si la ecuación se lee de derecha a izquierda, se puede decir que la anilina es una base más débil que la ciclohexilamina, porque el par de electrones del nitrógeno en la anilina está fuertemente retenido en virtud de su deslocalización en el sistema π del anillo aromático. El par no compartido de la ciclohexilamina está localizado en el nitrógeno y está retenido con menos fuerza, en consecuencia, está "más disponible" en una reacción ácido-base.

Aun cuando son bases más débiles, las arilaminas, al igual que las alquilaminas, se pueden protonar por completo con ácidos fuertes. La anilina se extrae de una solución en éter dietílico con ácido clorhídrico 1 M y se convierte totalmente en una sal de anilinio soluble en agua, bajo estas condiciones.

PROBLEMA 22.6

Los valores de pK_a de los ácidos conjugados de las dos aminas siguientes difieren en un factor de 40 000. ¿Cuál amina es la base más fuerte? ¿Por qué?

N H — Tetrahidroquinolina

NH — Tetrahidroisoquinolina

TABLA 22.2 Efecto de los sustituyentes para sobre la basicidad de la anilina

	X	pK_a del ácido conjugado
X—C₆H₄—NH₂	H	4.6
	CH_3	5.3
	CF_3	3.5
	O_2N	1.0

La conjugación del grupo amino de una arilamina, con un segundo anillo aromático y después con un tercero, reduce todavía más la basicidad. La difenilamina es 6 300 veces menos básica que la anilina, mientras que la trifenilamina apenas es una base, y se estima que es, aproximadamente, 10^{10} menos básica que la anilina, y 10^{14} veces menos básica que el amoniaco.

	$C_6H_5NH_2$	$(C_6H_5)_2NH$	$(C_6H_5)_3N$
	Anilina	Difenilamina	Trifenilamina
pK_a del ácido conjugado:	4.6	0.8	≈ −5

En general, los sustituyentes donadores de electrones en el anillo aromático aumentan sólo un poco la basicidad de las arilaminas. Así, como se muestra en la tabla 22.2, un grupo metilo, donador de electrones, en posición para *aumenta* la basicidad de la anilina en menos de una unidad de pK. Los grupos que retiran electrones debilitan la base y pueden tener efectos considerables. Un grupo *p*-trifluorometilo *disminuye* la basicidad de la anilina en un factor de 200, y un grupo *p*-nitro, en un factor de 3 800. En el caso de la *p*-nitroanilina, una interacción de resonancia del tipo que se muestra abajo causa una deslocalización extensa del par electrónico no compartido del grupo amino.

Deslocalización electrónica en la *p*-nitroanilina

Así como la anilina es mucho menos básica que las alquilaminas, debido a que el par electrónico no compartido del nitrógeno está deslocalizado en el sistema π del anillo, la *p*-nitroanilina es todavía menos básica porque el grado de esta deslocalización es mayor e intervienen los oxígenos del grupo nitro.

PROBLEMA 22.7

Cada uno de los siguientes compuestos son bases mucho más débiles que la anilina. Presente un argumento de resonancia para explicar el efecto del sustituyente en cada caso.

a) *o*-Cianoanilina

b) $C_6H_5NHCCH_3$ (con O=C)

c) *p*-Aminoacetofenona

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Un sustituyente ciano retira electrones con mucha fuerza. Cuando está presente en una posición orto a un grupo amino en un anillo aromático, un sustituyente ciano aumenta la deslocalización electrónica del par solitario de la amina, por una interacción directa de resonancia.

Esta estabilización por resonancia se pierde cuando el grupo amino se protona, y en consecuencia la *o*-cianoanilina es una base más débil que la anilina.

La sustitución múltiple con grupos que retiran electrones con mucha fuerza disminuye todavía más la basicidad de las arilaminas. Como se acaba de decir, la anilina es una base 3 800 veces más fuerte que la *p*-nitroanilina; sin embargo, es 10^9 más básica que la 2,4-dinitroanilina. Una consecuencia práctica de lo anterior es que las arilaminas que tienen dos o más grupos muy ávidos de electrones, con frecuencia no pueden ser extraídas de una solución en éter dietílico por una solución de ácido acuoso diluido.

Los compuestos heterocíclicos no aromáticos, por ejemplo la piperidina, tienen una basicidad parecida a la de las alquilaminas. Sin embargo, cuando el nitrógeno es parte de un anillo aromático, baja su basicidad en forma marcada. Por ejemplo, la piridina se parece a las arilaminas en que es casi un millón de veces menos básica que la piperidina.

Piperidina es más básica que Piridina

Piperidina
pK_a del ácido conjugado = 11.2

Piridina
pK_a del ácido conjugado = 5.2

La diferencia entre los dos compuestos se debe a que el par electrónico solitario del nitrógeno ocupa un orbital híbrido sp^3 en la piperidina, y un orbital híbrido sp^2 en la piridina. Como se hizo notar en varias ocasiones, los electrones en orbitales con más carácter *s* están más fuertemente unidos y más cercanos al núcleo, que los que tienen menos carácter *s*. Por esta razón, el nitrógeno mantiene su par no compartido con más fuerza en la piridina que en la piperidina, y es menos básica.

La piridina y el imidazol fueron dos de los compuestos heterocíclicos aromáticos que se describieron en la sección 11.22.

El imidazol y sus derivados forman una clase importante de aminas aromáticas heterocíclicas. El imidazol es aproximadamente 100 veces más básico que la piridina. La protonación del imidazol forma un ion que se estabiliza por deslocalización electrónica representada en las siguientes estructuras de resonancia:

Imidazol $\xrightarrow{H_3O^+}$ Ion imidazolio

Imidazol
pK_a del ácido conjugado = 7

Ion imidazolio

Como se ve en la figura 22.3, el mapa de potencial electrostático del ácido conjugado del imidazol (ion imidazolio) es consistente con la descripción de resonancia, porque muestra ambos nitrógenos como equivalentes respecto a la carga.

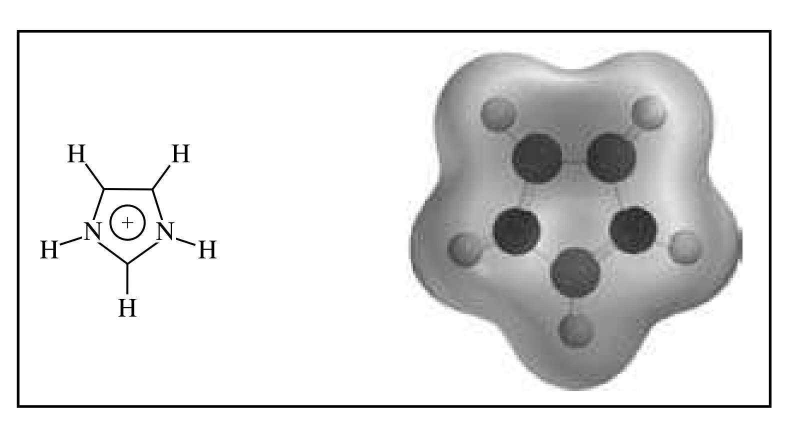


FIGURA 22.3 Mapa del potencial electrostático del ion imidazolio, que muestra una distribución igual de la carga entre ambos nitrógenos. (Vea sección a color, p. C-14.)

PROBLEMA 22.8

Si el valor de pK_a del ion imidazolio es 7, ¿una solución acuosa de cloruro de imidazolio 1 M es ácida, básica o neutra? ¿Y una solución 1 M de imidazol? ¿Y una solución que contenga cantidades molares iguales de imidazol y de cloruro de imidazolio?

(ion imidazolio) es un ácido más fuerte que H_2O

$pK_a = 7$ $pK_a = 15.7$

Por consiguiente, la concentración de H_3O^+ es mayor en una solución de ion imidazolio en agua, que en H_2O pura: la solución de cloruro de imidazolio es ácida.

(imidazol) es una base más fuerte que el H_2O

Por consiguiente, una solución de imidazol en agua es más básica que el agua pura.

cuando las concentraciones son iguales

$[Im] = [Im\text{-}H^+]$

entonces $pH = pK_a$ del $Im\text{-}H^+ = 7$

la solución es neutra

Un anillo de imidazol es una unidad estructural en dos compuestos con importancia biológica: *histidina* e *histamina*. La histidina es uno de los aminoácidos, bloques de construcción de las proteínas, y participa directamente en procesos clave de transferencia de protones. La disminución de la presión sanguínea, relacionada con el estado de choque, es un resultado directo de la formación de histamina, que estimula la dilatación de los vasos sanguíneos.

(imidazol)—CH_2CHCO^- (con =O en el C del carboxilo y $^+NH_3$ en el CH)

Histidina

(imidazol)—$CH_2CH_2NH_2$

Histamina

Las aminas como productos naturales

La facilidad con que las aminas se extraen con los ácidos acuosos, aunada a su regeneración al tratarlas con bases, simplifica la tarea de separar las aminas de otros materiales vegetales; los productos naturales nitrogenados fueron de los primeros productos orgánicos que se estudiaron.*

Por sus propiedades básicas (alcalinas) a las aminas vegetales se les llamó **alcaloides**. La cantidad de alcaloides conocidos es mayor de 5 000. Son de especial interés porque la mayoría de ellos se caracteriza por un alto grado de actividad biológica. Entre ellos están la *cocaína,* la *coniína* y la *morfina*.

O, OCH_3, C, O, N, H_3C, OCC_6H_5

Cocaína

(Un estimulante del sistema nervioso central obtenido de las hojas de la planta de coca.)

N, H, $CH_2CH_2CH_3$

Coniína

(Presente, junto con otros alcaloides, en el extracto de cicuta, que se usó para envenenar a Sócrates.)

HO, O, NCH_3, H, HO

Morfina

(Alcaloide opiáceo. Aunque es un excelente analgésico, su uso está restringido por la potencial adicción que puede generar. La heroína es el éster diacetato de la morfina.)

Muchos alcaloides, como la *nicotina* y la *quinina*, contienen dos (o más) átomos de nitrógeno. Los nitrógenos resaltados en la nicotina y la quinina son parte de un anillo sustituido de quinolina y de piridina, respectivamente.

H, H, HO, N, CH_3O, **N**

Quinina

(Alcaloide de la corteza de quina; se usa en el tratamiento de la malaria.)

N, **N**, CH_3

Nicotina

(Alcaloide presente en el tabaco; compuesto muy tóxico que a veces se usa como insecticida.)

PROBLEMA 22.9

Estime el valor de pK_a del ácido conjugado de la nicotina.

Algunas aminas de origen natural son intermediarias en la transmisión de los impulsos nerviosos, y se llama **neurotransmisores**. Dos ejemplos son la *epinefrina* y la *serotonina*. (Hablando con propiedad, esos compuestos no se consideran alcaloides, porque no se aíslan de plantas.)

(*continúa*)

*En la edición de agosto de 1991 del *Journal of Chemical Education* se presentó una revisión sobre el aislamiento de alcaloides de algunas plantas.

(*continuación*)

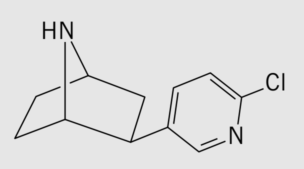
Epinefrina

(Llamada también *adrenalina*; hormona que secreta la glándula adrenal; prepara al organismo para "pelear o huir".)

Serotonina

(Hormona sintetizada en la glándula pineal. Se cree que ciertas afecciones mentales se relacionan con la concentración de serotonina en el cerebro.)

Las aminas bioactivas también existen en los animales. Se ha encontrado una diversidad de estructuras y propiedades en las sustancias aisladas de ranas, por ejemplo. Una, llamada *epibatidina*, es un analgésico natural que se aísla de la piel de una rana ecuatoriana. Otra familia de ranas produce sobre su piel una mezcla tóxica de varias aminas estereoisoméricas llamadas *dendrobinas*, que las protege contra ataques.



Epibatidina

(Alguna vez se usó como veneno en flechas; es cientos de veces más poderosa que la morfina para aliviar el dolor. Sin embargo, es demasiado tóxica para ser usada como fármaco.)

Dendrobina

(Se aísla de las ranas de la familia Dendrobatidae. También se han aislado compuestos afines en ciertas hormigas.)

Entre los derivados más importantes de las aminas, contenidos en nuestro organismo, está un grupo de compuestos llamados **poliaminas**, que contienen de dos a cuatro átomos de nitrógeno separados por varias unidades de metileno.

Putrescina

Espermidina

Espermina

Estos compuestos se encuentran casi en todas las células de los mamíferos, donde se cree que intervienen en la diferenciación y la proliferación celular. Como cada nitrógeno de una poliamina está protonado al pH fisiológico (7.4), la putrescina, espermidina y espermina existen en forma de cationes con una carga de +2, +3 y +4, respectivamente, en los fluidos corporales. Estudios estructurales parecen indicar que esos iones de poliamonio afectan la conformación de las macromoléculas biológicas al unirse electrostáticamente a sitios aniónicos específicos, por ejemplo, los grupos fosfato del ADN, con carga negativa.

22.5 SALES DE TETRAALQUILAMONIO COMO CATALIZADORES DE TRANSFERENCIA DE FASES

No obstante ser iónicas, muchas sales cuaternarias de amonio se disuelven en medios no polares. Los cuatro grupos alquilo unidos al nitrógeno protegen su carga positiva y le imparten un carácter *lipofílico* (hidrofóbico) al ion tetraalquilamonio. Por ejemplo, las dos sales cuaternarias de tetraalquilamonio siguientes son solubles en disolventes de baja polaridad, como benceno, decano e hidrocarburos halogenados:

$$CH_3\overset{+}{N}(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)_3\ Cl^-$$

Cloruro de metiltrioctilamonio

$$C_6H_5{-}CH_2\overset{+}{N}(CH_2CH_3)_3\ Cl^-$$

Cloruro de benciltrietilamonio

Esta propiedad de las sales cuaternarias de amonio se aprovecha en una técnica experimental llamada **catálisis de transferencia de fases**. Imagine que se desea efectuar la reacción

$$\underset{\text{Bromuro de butilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + \underset{\text{Cianuro de sodio}}{NaCN} \longrightarrow \underset{\text{Pentanonitrilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CN} + \underset{\text{Bromuro de sodio}}{NaBr}$$

El cianuro de sodio no se disuelve en bromuro de butilo. Los dos reactivos sólo se tocan en la superficie sólida del cianuro de sodio, y la velocidad de la reacción, bajo estas condiciones, es demasiado baja para tener valor en síntesis. Si se disuelve el cianuro de sodio en agua no se gana mucho, porque el bromuro de butilo no es soluble en agua, y la reacción sólo se puede efectuar en la interfaz. Sin embargo, si se agrega una pequeña cantidad de cloruro de benciltrimetilamonio, se produce la formación rápida de pentanonitrilo, aun a temperatura ambiente. La sal cuaternaria de amonio se comporta como un *catalizador*; aumenta la velocidad de reacción. ¿Cómo?

Las sales cuaternarias de amonio catalizan la reacción entre un anión y un sustrato orgánico, porque transfieren el anión de la fase acuosa, donde no tiene contacto con el sustrato, hacia la fase orgánica. En el ejemplo que se acaba de presentar, el primer paso se efectúa en la fase acuosa y ocurre un intercambio de la parte aniónica de la sal cuaternaria de amonio por el ion cianuro:

$$\underset{\substack{\text{Cloruro de}\\ \text{benciltrimetilamonio}\\ \text{(acuoso)}}}{C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ Cl^-} + \underset{\substack{\text{Ion}\\ \text{cianuro}\\ \text{(acuoso)}}}{CN^-} \xrightleftharpoons{\text{rápida}} \underset{\substack{\text{Cianuro de}\\ \text{benciltrimetilamonio}\\ \text{(acuoso)}}}{C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ CN^-} + \underset{\substack{\text{Ion}\\ \text{cloruro}\\ \text{(acuoso)}}}{Cl^-}$$

El ion benciltrimetilamonio migra a la fase del bromuro de butilo, llevando consigo un ion cianuro.

$$\underset{\substack{\text{Cianuro de}\\ \text{benciltrimetilamonio}\\ \text{(acuoso)}}}{C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ CN^-} \xrightleftharpoons{\text{rápida}} \underset{\substack{\text{Cianuro de}\\ \text{benciltrimetilamonio}\\ \text{(en bromuro de butilo)}}}{C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ CN^-}$$

Una vez en la fase orgánica, el ion cianuro sólo se solvata débilmente y es mucho más reactivo que en el agua o en etanol, donde está fuertemente solvatado por puentes de hidrógeno. La sustitución nucleofílica se hace con rapidez.

$$\underset{\text{Bromuro de butilo}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} + \underset{\substack{\text{Cianuro de}\\ \text{benciltrimetilamonio}\\ \text{(en bromuro de butilo)}}}{C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ CN^-} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Pentanonitrilo}\\ \text{(en bromuro de butilo)}}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CN} + \underset{\substack{\text{Bromuro de}\\ \text{benciltrimetilamonio}\\ \text{(en bromuro de metilo)}}}{C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ Br^-}$$

El bromuro de benciltrimetilamonio que se forma en este paso regresa a la fase acuosa, donde puede repetir el ciclo.

La catálisis de transferencia de fase tiene éxito por dos razones. La primera es que proporciona un mecanismo para introducir un anión al medio que contiene al sustrato reactivo. Lo más importante es que el anión se introduce en un estado débilmente solvatado y muy reactivo. El lector ya ha visto la catálisis de transferencia de fase en otra forma, en la sección 16.4, donde se describieron las propiedades complejas de metales que tienen los éteres corona. Los éteres corona permiten que las sales metálicas se disuelvan en disolventes no polares, rodeando al catión con una capa lipofílica y dejando libre al anión para reaccionar, sin que se vea impedido por grandes fuerzas de solvatación.

La catálisis de transferencia de fases es el tema de un artículo aparecido en la edición de abril de 1978, del *Journal of Chemical Education* (pp. 235-238). En este artículo hay ejemplos de varias reacciones que se hacen bajo condiciones de transferencia de fase.

22.6 REACCIONES DE OBTENCIÓN DE AMINAS: REPASO Y PERSPECTIVA

Los métodos para preparar aminas tienen que ver con una o ambas preguntas siguientes:

1. ¿Cómo se forma el enlace carbono-nitrógeno necesario?
2. Dado un compuesto orgánico nitrogenado, como una amida, nitrilo o compuesto nitro, ¿cómo se obtiene el estado correcto de oxidación de la amina deseada?

En capítulos anteriores se presentaron varias reacciones que conducen a la formación de enlaces carbono-nitrógeno, y se resumen en la tabla 22.3. Entre las reacciones de esa tabla, la apertura nucleofílica del anillo de los epóxidos, y la reacción de ácidos α-halogenados con amoniaco forman aminas directamente. Las demás reacciones de la tabla 22.3 forman productos que se convierten en aminas por algún procedimiento posterior. Como se describirá en las siguientes secciones, los procedimientos son principalmente aplicaciones de principios que el lector ya ha aprendido. Encontrará algunos reactivos nuevos, y algunos nuevos usos para reactivos ya familiares, pero muy poco en cuanto a nuevos tipos de reacciones.

TABLA 22.3 Métodos para formar enlaces carbono-nitrógeno descritos en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Sustitución nucleofílica por ion azida en un halogenuro de alquilo (secciones 8.1 y 8.11) El ion azida es muy buen nucleófilo y reacciona con los halogenuros de alquilo primarios y secundarios para formar azidas de alquilo. Los catalizadores de transferencia de fase aceleran la velocidad de la reacción.	$:\ddot{N}=\overset{+}{N}=\ddot{N}: + R—X \longrightarrow :\ddot{N}=\overset{+}{N}=\ddot{N}—R + X^-$ Ion azida, Halogenuro de alquilo, Azida de alquilo, Ion halogenuro $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{catalizador de transferencia de fase}]{NaN_3} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2N_3$ Bromuro de pentilo (1-bromopentano) → Azida de pentilo (89%) (1-azidopentano)
Nitración de arenos (sección 12.3) El método común para introducir un átomo de nitrógeno como sustituyente en un anillo aromático es la nitración, con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico. La reacción se efectúa por sustitución electrofílica aromática.	$ArH + HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4} ArNO_2 + H_2O$ Areno, Ácido nítrico, Nitroareno, Agua $C_6H_5CHO \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} m\text{-}O_2NC_6H_4CHO$ Benzaldehído → *m*-Nitrobenzaldehído (75 a 84%)

(*continúa*)

TABLA 22.3 Métodos para formar enlaces carbono-nitrógeno descritos en capítulos anteriores (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Apertura nucleofílica del anillo de epóxidos por el amoniaco (sección 16.12) El anillo tensionado de un epóxido se abre por el ataque nucleofílico del amoniaco y las aminas, para formar β-aminoalcoholes. También reacciona el ion azida con los epóxidos; los productos son β-azidoalcoholes.	$H_3N\colon + R_2C\text{—}CR_2$ (O) $\longrightarrow H_2\ddot{N}\text{—}CR_2\text{—}CR_2\text{—}OH$ Amoniaco, Epóxido, β-Aminoalcohol (2*R*,3*R*)-2,3-Epoxibutano $\xrightarrow[H_2O]{NH_3}$ (2*R*,3*S*)-3-Amino-2-butanol (70%)
Adición nucleofílica de aminas a aldehídos y cetonas (secciones 17.10 y 17.11) Las aminas primarias se adicionan de forma nucleofílica al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas para formar carbinolaminas. Estas carbinolaminas se deshidratan bajo sus condiciones de formación, y forman iminas *N*-sustituidas. Las aminas secundarias forman enaminas.	$R\ddot{N}H_2 + R'CR''$ (=O) $\longrightarrow R'CR''$ (=$\ddot{N}R$) $+ H_2O$ Amina primaria, Aldehído o cetona, Imina, Agua $CH_3NH_2 + C_6H_5CH$ (=O) $\longrightarrow C_6H_5CH{=}NCH_3$ Metilamina, Benzaldehído, *N*-Bencilidenometilamina (70%)
Sustitución nucleofílica por amoniaco en α-haloácidos (sección 19.16) Los α-haloácidos obtenidos por halogenación de ácidos carboxílicos bajo las condiciones de la reacción de Hell-Volhard-Zelinsky son sustratos reactivos en procesos de sustitución nucleofílica. Un método normal para preparar α-aminoácidos es desplazar el halogenuro de los α-haloácidos por sustitución nucleofílica, usando exceso de amoniaco acuoso.	$H_3N\colon + RCH(X)CO_2H \longrightarrow RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^- + NH_4X$ Amoniaco (exceso), Ácido α-halocarboxílico, α-Aminoácido, Halogenuro de amonio $(CH_3)_2CHCH(Br)CO_2H \xrightarrow[H_2O]{NH_3} (CH_3)_2CHCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$ Ácido 2-bromo-3-metilbutanoico, Ácido 2-amino-3-metilbutanoico (47 a 48%)
Sustitución nucleofílica de acilo (secciones 20.4, 20.5 y 20.11) La acilación del amoniaco y las aminas con un cloruro de acilo, anhídrido de ácido o éster, es un método excepcionalmente efectivo para formar enlaces carbono-nitrógeno.	$R_2\ddot{N}H + R'C(=O)X \longrightarrow R_2\ddot{N}CR'$ (=O) $+ HX$ Amina primaria o secundaria, o amoniaco; Cloruro de acilo, anhídrido de ácido o éster; Amida 2 Pirrolidina $+ CH_3CCl$ (=O) $\longrightarrow$ *N*-Acetilpirrolidina (79%) + Clorhidrato de pirrolidina (Cl^-) Pirrolidina, Cloruro de acetilo, *N*-Acetilpirrolidina (79%), Clorhidrato de pirrolidina

22.7 PREPARACIÓN DE AMINAS POR ALQUILACIÓN DEL AMONIACO

En principio, las aminas se pueden preparar por reacciones de sustitución nucleofílica entre halogenuros de alquilo y amoniaco.

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Amoniaco}}{2NH_3} \longrightarrow \underset{\text{Amina primaria}}{RNH_2} + \underset{\text{Sal de halogenuro de amonio}}{\overset{+}{N}H_4\ X^-}$$

Aunque esta reacción es útil para preparar α-aminoácidos (tabla 22.3, quinto párrafo) *no* es un método general de síntesis de aminas. Su principal limitación es que la amina primaria que se espera obtener es nucleofílica en sí misma, y compite con el amoniaco por el halogenuro de alquilo.

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Amina primaria}}{RNH_2} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \longrightarrow \underset{\text{Amina secundaria}}{RNHR} + \underset{\text{Sal de halogenuro de amonio}}{\overset{+}{N}H_4\ X^-}$$

Por ejemplo, cuando se deja reaccionar 1-bromooctano con amoniaco, se obtienen las aminas primaria y secundaria en cantidades comparables.

$$\underset{\substack{\text{1-Bromooctano}\\(1\text{ mol})}}{CH_3(CH_2)_6CH_2Br} \xrightarrow{NH_3\ (2\text{ mol})} \underset{\substack{\text{Octilamina}\\(45\%)}}{CH_3(CH_2)_6CH_2NH_2} + \underset{\substack{N,N\text{-Dioctilamina}\\(43\%)}}{[CH_3(CH_2)_6CH_2]_2NH}$$

De forma parecida, la alquilación competitiva puede continuar y causar la formación de una trialquilamina.

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Amina secundaria}}{R_2NH} + \underset{\text{Amoniaco}}{NH_3} \longrightarrow \underset{\text{Amina terciaria}}{R_3N} + \underset{\text{Sal de halogenuro de amonio}}{\overset{+}{N}H_4\ X^-}$$

Hasta la amina terciaria compite con el amoniaco por el agente alquilante. El producto es una sal cuaternaria de amonio.

$$\underset{\text{Halogenuro de alquilo}}{RX} + \underset{\text{Amina terciaria}}{R_3N} \longrightarrow \underset{\text{Sal cuaternaria de amonio}}{R_4\overset{+}{N}\ X^-}$$

Como la alquilación del amoniaco puede formar una mezcla compleja de productos, sólo se usa para preparar aminas primarias cuando el halogenuro de alquilo inicial no es muy costoso, y la amina deseada se puede separar con facilidad de los demás componentes de la mezcla de reacción.

PROBLEMA 22.10

A veces se emplea la alquilación del amoniaco en procesos industriales; las mezclas de aminas que resultan se separan por destilación. Las materias primas para la preparación industrial de la alilamina son propeno, cloro y amoniaco. Escriba una serie de ecuaciones que muestre la preparación industrial de alilamina con estas materias primas. (La alilamina tiene varios usos, que incluyen la preparación de *meralurida* y *mercaptomerina*, fármacos diuréticos.)

En general, las *aril* aminas no reaccionan con el amoniaco bajo estas condiciones. Las pocas excepciones son casos especiales, que se describirán en la sección 23.5.

22.8 SÍNTESIS DE GABRIEL DE ALQUILAMINAS PRIMARIAS

La síntesis de Gabriel se basa en los trabajos de Siegmund Gabriel en la Universidad de Berlín, en la década de 1880. En la edición de octubre de 1975 del *Journal of Chemical Education* (pp. 670-671) se puede encontrar una descripción detallada de cada paso de la síntesis de Gabriel para la bencilamina.

Un método que alcanza el mismo resultado final que la alquilación del amoniaco, pero que evita la formación de aminas secundarias y terciarias como subproductos, es la **síntesis de Gabriel**. Los halogenuros de alquilo se convierten en alquilaminas primarias, sin contaminarlas con aminas secundarias o terciarias. El reactivo clave es la sal de potasio de la ftalimida, que se prepara con la reacción

$$\text{Ftalimida (p}K_a = 8.3\text{)} + KOH \longrightarrow N\text{-Potasioftalimida} + H_2O \text{ (Agua, p}K_a = 15.7\text{)}$$

La ftalimida tiene un valor de pK_a de 8.3, y se puede convertir cuantitativamente en su sal de potasio con hidróxido de potasio. Esta sal de potasio de la ftalimida tiene un átomo de nitrógeno con carga negativa, que se comporta como nucleófilo hacia los halogenuros de alquilo primarios, en un proceso de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2).

DMF es una abreviatura de *N,N*-dimetilformamida $HC(=O)N(CH_3)_2$; es un disolvente polar aprótico (sección 8.10) y un medio excelente para las reacciones S_N2.

$$N\text{-Potasioftalimida} + C_6H_5CH_2Cl \text{ (Cloruro de bencilo)} \xrightarrow{DMF} N\text{-Bencilftalimida (74\%)} + KCl \text{ (Cloruro de potasio)}$$

El producto de esta reacción es una imida, un diacil derivado de una amina. Para hidrolizar sus dos enlaces de amida y liberar la amina primaria deseada, se puede usar ya sea un ácido o una base acuosos. Un método más eficaz para romper los dos enlaces de amida es por transferencia del acilo a la hidrazina:

$$N\text{-Bencilftalimida} + H_2NNH_2 \text{ (Hidrazina)} \xrightarrow{\text{etanol}} C_6H_5CH_2NH_2 \text{ (Bencilamina, 97\%)} + \text{Ftalhidrazida}$$

Los halogenuros de *arilo* no pueden convertirse en arilaminas con la síntesis de Gabriel, porque no sufren sustitución nucleofílica con la *N*-potasioftalimida en el primer paso del procedimiento.

Entre los compuestos distintos de los halogenuros de alquilo simples, las α-halocetonas y los α-haloésteres se han empleado como sustratos en la síntesis de Gabriel. También se han usado ésteres de *p*-toluenosulfonato de alquilo. Como la ftalimida sólo puede tener una alquilación, no sucede la formación de aminas secundarias y terciarias, y la síntesis de Gabriel es un procedimiento valioso para la preparación de aminas primarias en el laboratorio.

PROBLEMA 22.11

¿Cuáles de las aminas siguientes se pueden preparar con la síntesis de Gabriel? ¿Cuáles no? Escriba las ecuaciones que muestren las aplicaciones de este método.

a) Butilamina
b) Isobutilamina
c) *ter*-Butilamina
d) 2-Feniletilamina
e) *N*-Metilbencilamina
f) Anilina

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La síntesis de Gabriel se limita a la preparación de aminas del tipo RCH_2NH_2, esto es, alquilaminas primarias en las que el grupo amino está unido a un carbono primario. La butilamina se puede preparar con este método, a partir del bromuro de butilo.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2Br + \text{N-Potasioftalimida (NK)} \xrightarrow{DMF} \text{N-Butilftalimida } (NCH_2CH_2CH_2CH_3)$$

Bromuro de butilo — *N*-Potasioftalimida — *N*-Butilftalimida

$$\xrightarrow{H_2NNH_2} CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2 + \text{Ftalhidrazida}$$

Butilamina — Ftalhidrazida

22.9 PREPARACIÓN DE AMINAS POR REDUCCIÓN

Casi cualquier compuesto orgánico nitrogenado se puede reducir a una amina. En este caso, la síntesis de las aminas depende de la disponibilidad de los precursores adecuados y de la elección de un agente reductor adecuado.

Las *azidas* de alquilo, que se preparan por la sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo con azida de sodio, como se ve en el primer párrafo de la tabla 22.3, se reducen a alquilaminas mediante varios reactivos, que incluyen al hidruro de litio y aluminio.

$$R{-}\ddot{N}{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{N}{:}^{-} \xrightarrow{\text{reducción}} R\ddot{N}H_2$$

Azida de alquilo — Amina primaria

$$C_6H_5CH_2CH_2N_3 \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4\text{, éter dietílico}} C_6H_5CH_2CH_2NH_2$$

Azida de 2-feniletilo — 2-Feniletilamina (89%)

También es eficaz la hidrogenación catalítica:

$$\text{1,2-Epoxiciclohexano} \xrightarrow[\text{dioxano-agua}]{NaN_3} \textit{trans}\text{-2-Azidociclohexanol (61\%)} \xrightarrow{H_2,\ Pt} \textit{trans}\text{-2-Aminociclohexanol (81\%)}$$

1,2-Epoxiciclohexano — *trans*-2-Azidociclohexanol (61%) — *trans*-2-Aminociclohexanol (81%)

En su diseño general, este procedimiento se parece a la síntesis de Gabriel: un nucleófilo nitrogenado se usa en una operación de formación de un enlace carbono-nitrógeno, que después se convierte en un grupo amino en una transformación posterior.

Se pueden aplicar los mismos métodos de reducción en la conversión de *nitrilos* a aminas primarias.

$$RC{\equiv}N \xrightarrow[H_2,\ \text{catalizador}]{LiAlH_4\ \text{o}} RCH_2NH_2$$

Nitrilo — Amina primaria

$$F_3C\text{—}C_6H_4\text{—}CH_2CN \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} F_3C\text{—}C_6H_4\text{—}CH_2CH_2NH_2$$

Cianuro de *p*-(trifluorometil) bencilo — 2-(*p*-Trifluorometil) feniletilamina (53%)

La preparación del pentanonitrilo bajo condiciones de transferencia de fase se describió en la sección 22.5.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CN \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{H_2\ (100\ \text{atm}),\ Ni} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$$

Pentanonitrilo — 1-Pentanamina (56%)

Como los nitrilos pueden prepararse a partir de halogenuros de alquilo, por sustitución nucleofílica con ion cianuro, el proceso general RX → $RC{\equiv}N$ → RCH_2NH_2 lleva a aminas primarias que tienen un átomo de carbono más que el halogenuro de alquilo inicial.

Los grupos ciano de las *cianohidrinas* (sección 17.7) se reducen bajo las mismas condiciones de reacción.

Los grupos *nitro* se reducen con facilidad a aminas primarias mediante varios métodos. Con frecuencia se usa la hidrogenación catalítica sobre platino, paladio o níquel, así como la reducción mediante hierro o estaño en ácido clorhídrico. La facilidad con que se reducen los grupos nitro tiene utilidad especial en la preparación de arilaminas, donde la secuencia ArH → $ArNO_2$ → $ArNH_2$ es la ruta normal hacia esos compuestos.

$$o\text{-}(CH_3)_2CH\text{—}C_6H_4\text{—}NO_2 \xrightarrow[\text{metanol}]{H_2,\ Ni} o\text{-}(CH_3)_2CH\text{—}C_6H_4\text{—}NH_2$$

o-Isopropilnitrobenceno — *o*-Isopropilanilina (92%)

Para las reducciones en medio ácido, se requiere ajustar el pH con hidróxido de sodio, en el último paso, para convertir $ArNH_3^+$ en $ArNH_2$.

$$Cl\text{—}C_6H_4\text{—}NO_2 \xrightarrow[2.\ NaOH]{1.\ Fe,\ HCl} Cl\text{—}C_6H_4\text{—}NH_2$$

p-Cloronitrobenceno — *p*-Cloroanilina (95%)

$$m\text{-}O_2N\text{—}C_6H_4\text{—}CCH_3(=O) \xrightarrow[2.\ NaOH]{1.\ Sn,\ HCl} m\text{-}H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}CCH_3(=O)$$

m-Nitroacetofenona — *m*-Aminoacetofenona (82%)

PROBLEMA 22.12

Proponga la síntesis de cada una de las siguientes arilaminas a partir del benceno:

a) *o*-Isopropilanilina

b) *p*-Isopropilanilina

c) 4-Isopropil-1,3-bencenodiamina

d) *p*-Cloroanilina

e) *m*-Aminoacetofenona

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El último paso de la síntesis de la *o*-isopropilanilina, la reducción del nitrocompuesto correspondiente por hidrogenación catalítica, se presentó en uno de los tres ejemplos anteriores. El nitroareno necesario se obtiene por destilación fraccionada de la mezcla orto-para, que se forma durante la nitración del isopropilbenceno.

$$C_6H_5CH(CH_3)_2 \xrightarrow{HNO_3} o\text{-}O_2NC_6H_4CH(CH_3)_2 + p\text{-}O_2NC_6H_4CH(CH_3)_2$$

Isopropilbenceno — *o*-Isopropilnitrobenceno (p. eb. 110°C) — *p*-Isopropilnitrobenceno (p. eb. 131°C)

En realidad, se ha obtenido 62% de rendimiento de una mezcla de productos orto y para nitrados, con una relación aproximada orto-para de 1:3.

El isopropilbenceno se prepara por alquilación de Friedel-Crafts del benceno, usando cloruro de isopropilo y cloruro de aluminio (sección 12.6).

La reducción de una azida, un nitrilo o un compuesto nitro produce una amina primaria. Un método que da acceso a aminas primarias, secundarias o terciarias es la reducción del grupo carbonilo de una amida, mediante hidruro de litio y aluminio.

$$RC(=O)NR'_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} RCH_2NR'_2$$

Amida — Amina

En esta ecuación general, R y R′ pueden ser grupos alquilo o arilo. Cuando R′ = H, el producto es una amina primaria:

$$C_6H_5CH(CH_3)CH_2C(=O)NH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} C_6H_5CH(CH_3)CH_2CH_2NH_2$$

3-Fenilbutanamida — 3-Fenil-1-butanamina (59%)

Las amidas *N*-sustituidas forman aminas secundarias:

$$C_6H_5NHC(=O)CH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} C_6H_5NHCH_2CH_3$$

Acetanilida — *N*-Etilanilina (92%)

Acetanilida es un nombre aceptado por la IUPAC para la *N*-feniletanamida.

Las amidas *N*,*N*-disustituidas forman aminas terciarias:

$$C_6H_{11}C(=O)N(CH_3)_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4,\ \text{éter dietílico}} C_6H_{11}CH_2N(CH_3)_2$$

N,*N*-Dimetilciclohexanocarboxamida — *N*,*N*-Dimetil(ciclohexilmetil)amina (88%)

Como es muy fácil preparar las amidas, éste es un método versátil para preparar aminas.

La preparación de aminas con los métodos descritos en esta sección implica la síntesis y el aislamiento previos de algún material que tenga un enlace carbono-nitrógeno que se pueda reducir: una azida, un nitrilo, un areno nitro sustituido o una amida. En la próxima sección se describe un método en el que se combinan los dos pasos de formación de enlace carbono-nitrógeno y reducción en una sola operación. Al igual que la reducción de las amidas, ofrece la posibilidad de preparar aminas primarias, secundarias o terciarias con una elección adecuada de las materias primas.

22.10 AMINACIÓN REDUCTORA

Una clase de compuestos nitrogenados, que se omitió en la sección anterior, incluye las *iminas* y sus derivados. Las iminas se forman por la reacción de los aldehídos y cetonas con amoniaco (sección 17.10); se pueden reducir mediante hidrogenación catalítica para formar aminas primarias.

$$RC(=O)R' + NH_3 \longrightarrow RC(=NH)R' \xrightarrow[\text{catalizador}]{H_2} RCH(NH_2)R'$$

Aldehído o cetona — Amoniaco — Imina — Amina primaria

En la reacción general se convierte un compuesto carbonílico en una amina mediante la formación de un enlace carbono-nitrógeno y reducción; suele llamársele **aminación reductora**. Lo que hace que sea un método de síntesis de valor especial es que se puede efectuar en una sola operación, hidrogenando una solución que contiene tanto el amoniaco como el compuesto carbonílico, así como un catalizador para la hidrogenación. No se aísla la imina intermediaria, sino que sufre la reducción bajo las condiciones de su formación. La reacción tiene mayor alcance que el que se ve en la ecuación anterior. Se pueden preparar todas las clases de aminas, primarias, secundarias y terciarias, por aminación reductora.

Cuando lo que se desea son aminas primarias, la reacción se hace como se acaba de describir:

$$\text{Ciclohexanona} + NH_3 \xrightarrow[\text{etanol}]{H_2,\ Ni} \text{Ciclohexilamina (80\%)} \quad \text{pasando por} \quad C_6H_{10}{=}NH$$

Ciclohexanona — Amoniaco — Ciclohexilamina (80%)

Las aminas secundarias se preparan por la hidrogenación de un compuesto carbonílico en presencia de una amina primaria. En este caso, una imina *N*-sustituida, o *base de Schiff*, es el compuesto intermediario:

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}O + H_2N{-}C_6H_5 \xrightarrow[\text{etanol}]{H_2,\ Ni} CH_3(CH_2)_5CH_2NH{-}C_6H_5 \quad \text{pasando por} \quad CH_3(CH_2)_5CH{=}N{-}C_6H_5$$

Heptanal — Anilina — *N*-Heptilanilina (65%)

Se ha aplicado con éxito la aminación reductora en la preparación de aminas terciarias, partiendo de compuestos carbonílicos y aminas secundarias, aunque en este caso no es posible tener una imina neutra.

$$CH_3CH_2CH_2CH{=}O + \text{piperidina (NH)} \xrightarrow[\text{etanol}]{H_2,\ Ni} CH_3CH_2CH_2CH_2{-}N(\text{piperidina})$$

Butanal — Piperidina — *N*-Butilpiperidina (93%)

Es posible que la especie que sufre la reducción en este caso sea una carbinolamina, un ion iminio derivado de ella, o una enamina.

$$CH_3CH_2CH_2CH(OH){-}\ddot{N}C_5H_{10} \rightleftharpoons CH_3CH_2CH_2CH{=}\overset{+}{N}C_5H_{10} + HO^-$$

Carbinolamina — Ion iminio

PROBLEMA 22.13

Indique cómo se prepararía cada una de las aminas siguientes a partir del benzaldehído, por aminación reductora:

a) Bencilamina
b) Dibencilamina
c) *N,N*-Dimetilbencilamina
d) *N*-Bencilpiperidina

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Como la bencilamina es una amina primaria, se deriva del amoniaco y el benzaldehído.

$$C_6H_5CH{=}O + NH_3 + H_2 \xrightarrow{Ni} C_6H_5CH_2NH_2 + H_2O$$

Benzaldehído — Amoniaco — Hidrógeno — Bencilamina (89%) — Agua

La reacción se efectúa con la formación inicial de la imina $C_6H_5CH{=}NH$, seguida por su hidrogenación.

En una variación del procedimiento clásico de aminación reductora se usa cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$) como agente reductor, en lugar de hidrógeno, y se adapta mejor a la síntesis de aminas en las que sólo se necesitan algunos gramos del producto. Todo lo que se requiere es agregar cianoborohidruro de sodio a una solución alcohólica del compuesto carbonílico y una amina.

$$C_6H_5CH{=}O + CH_3CH_2NH_2 \xrightarrow[\text{metanol}]{NaBH_3CN} C_6H_5CH_2NHCH_2CH_3$$

Benzaldehído — Etilamina — *N*-Etilbencilamina (91%)

22.11 REACCIONES DE LAS AMINAS: REPASO Y PERSPECTIVA

Las propiedades notables de las aminas son su *basicidad* y su carácter *nucleofílico*. La basicidad de las aminas se describió en la sección 22.4. También se han estudiado algunas reacciones en las que las aminas se comportan como nucleófilos, que se resumen en la tabla 22.4.

Tanto la basicidad como el carácter nucleofílico de las aminas se deben al par de electrones no compartido del nitrógeno. Cuando una amina se comporta como una base, este par de electrones sustrae un protón de un ácido de Brønsted. Cuando una amina participa en las reacciones resumidas en la tabla 22.4, el primer paso en cada caso es el ataque del par electrónico no compartido en el carbono polarizado positivamente de un grupo carbonilo.

$$R_3N\!: \curvearrowright H{-}X \qquad R_3N\!: \curvearrowright C{=}O$$

Amina como base — Amina como nucleófilo

TABLA 22.4 Reacciones de las aminas descritas en capítulos anteriores*

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Reacción de aminas primarias con aldehídos y cetonas (sección 17.10) Se forman iminas por la adición nucleofílica de una amina primaria al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona. El paso clave es la formación de una carbinolamina intermediaria, que a continuación se deshidrata y forma la imina.	$R\ddot{N}H_2 + R'R''C{=}O \longrightarrow R\ddot{N}H{-}C(R')(R''){-}OH \xrightarrow{-H_2O} R\ddot{N}{=}C(R')R''$ Amina primaria; Aldehído o cetona; Carbinolamina; Imina $CH_3NH_2 + C_6H_5CH{=}O \longrightarrow C_6H_5CH{=}NCH_3 + H_2O$ Metilamina; Benzaldehído; *N*-Bencilidenometilamina (70%); Agua
Reacción de aminas secundarias con aldehídos y cetonas (sección 17.11) Se forman enaminas en la reacción correspondiente de las aminas secundarias con aldehídos y cetonas.	$R_2\ddot{N}H + R'CH_2(R'')C{=}O \longrightarrow R_2\ddot{N}{-}C(CH_2R')(R''){-}OH \xrightarrow{-H_2O} R_2\ddot{N}{-}C(R''){=}CHR'$ Amina secundaria; Aldehído o cetona; Carbinolamina; Enamina Pirrolidina + Ciclohexanona $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{benceno}}$ *N*-(1-Ciclohexenil)pirrolidina (85 a 90%) + H_2O
Reacción de aminas con cloruros de acilo (sección 20.4) Las aminas se convierten en amidas al reaccionar con cloruros de acilo. También se pueden usar otros agentes acilantes, como los anhídridos de ácidos carboxílicos y los ésteres, pero son menos reactivos.	$R_2\ddot{N}H + R'CCl(=O) \longrightarrow R_2\ddot{N}{-}C(OH)(R'){-}Cl \xrightarrow{-HCl} R_2\ddot{N}CR'(=O)$ Amina primaria o secundaria; Cloruro de acilo; Intermediario tetraédrico; Amida $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2 + CH_3CH_2CH_2CH_2CCl(=O) \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2C(=O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ Butilamina; Cloruro de pentanoílo; *N*-Butilpentanamida (81%)

*Tanto las alquilaminas como las arilaminas tienen estas reacciones.

Además de ser más básicas que las arilaminas, las alquilaminas también son más nucleofílicas. Todas las reacciones de la tabla 22.4 se llevan a cabo con más rapidez con alquilaminas que con arilaminas.

En las secciones siguientes se presentarán algunas reacciones adicionales de las aminas. En todos los casos, la comprensión de la forma en que se efectúan comienza examinando el papel del par electrónico no compartido del nitrógeno.

Se examinará primero la reactividad de las aminas como nucleófilos en las reacciones S_N2.

22.12 REACCIÓN DE LAS AMINAS CON HALOGENUROS DE ALQUILO

La sustitución nucleofílica es el resultado de tratar halogenuros de alquilo primarios con aminas.

La reacción de las aminas con los halogenuros de alquilo se vio antes (sección 22.7) como factor que complica la preparación de las aminas por alquilación del amoniaco.

$$\underset{\text{Amina primaria}}{R\ddot{N}H_2} + \underset{\text{Halogenuro de alquilo primario}}{R'CH_2X} \xrightarrow{S_N2} \underset{\text{Sal de halogenuro de amonio}}{RH_2\overset{+}{N}{-}CH_2R'\ X^-} \xrightarrow{R\ddot{N}H_2} \underset{\text{Amina secundaria}}{R\ddot{N}H{-}CH_2R'}$$

$$\underset{\text{Anilina (4 mol)}}{C_6H_5NH_2} + \underset{\text{Cloruro de bencilo (1 mol)}}{C_6H_5CH_2Cl} \xrightarrow[90°C]{NaHCO_3} \underset{N\text{-Bencilanilina (85 a 87\%)}}{C_6H_5NHCH_2C_6H_5}$$

Puede seguir una segunda alquilación, para convertir la amina secundaria en amina terciaria. La alquilación no necesita detenerse allí; la amina terciaria misma puede alquilarse y formar una sal cuaternaria de amonio.

$$\underset{\text{Amina primaria}}{R\ddot{N}H_2} \xrightarrow[S_N2]{R'CH_2X} \underset{\text{Amina secundaria}}{R\ddot{N}HCH_2R'} \xrightarrow[S_N2]{R'CH_2X} \underset{\text{Amina terciaria}}{R\ddot{N}(CH_2R')_2} \xrightarrow[S_N2]{R'CH_2X} \underset{\text{Sal cuaternaria de amonio}}{R\overset{+}{N}(CH_2R')_3\ X^-}$$

Debido a su gran reactividad frente a la sustitución nucleofílica, el yoduro de metilo es el halogenuro de alquilo que se usa con más frecuencia para preparar sales cuaternarias de amonio.

$$\underset{\text{(Ciclohexilmetil)-amina}}{C_6H_{11}{-}CH_2NH_2} + \underset{\text{Yoduro de metilo}}{3CH_3I} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{metanol}} \underset{\text{Yoduro de (ciclohexilmetil)-trimetilamonio (99\%)}}{C_6H_{11}{-}CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ I^-}$$

Como ya se vio, las sales cuaternarias de amonio son útiles en la química orgánica sintética como catalizadores de transferencia de fases. En otra aplicación más directa se usan los *hidróxidos* cuaternarios de amonio como sustratos en una reacción de eliminación, para formar alquenos.

22.13 LA ELIMINACIÓN DE HOFMANN

El anión halogenuro de los yoduros cuaternarios de amonio se puede sustituir por hidróxido por tratamiento con un lodo acuoso de óxido de plata. Precipita el yoduro de plata y se forma una solución del hidróxido cuaternario de amonio.

$$\underset{\text{Yoduro cuaternario de amonio}}{2(R_4\overset{+}{N}\ I^-)} + \underset{\text{Óxido de plata}}{Ag_2O} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \longrightarrow \underset{\text{Hidróxido cuaternario de amonio}}{2(R_4\overset{+}{N}\ \overset{-}{O}H)} + \underset{\text{Yoduro de plata}}{2AgI}$$

$$\underset{\text{Yoduro de (ciclohexilmetil)trimetilamonio}}{C_6H_{11}{-}CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ I^-} \xrightarrow[H_2O,\ CH_3OH]{Ag_2O} \underset{\text{Hidróxido de (ciclohexilmetil)trimetilamonio}}{C_6H_{11}{-}CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ HO^-}$$

Cuando se calientan los hidróxidos cuaternarios de amonio, sufren eliminación β para formar un alqueno y una amina.

$$\text{(ciclohexil)}CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3 \;\; {}^{-}:\ddot{O}H \xrightarrow{160°C} \text{(ciclohexilideno)}{=}CH_2 + (CH_3)_3N: + H_2O$$

Hidróxido de (ciclohexilmetil)trimetilamonio — Metilenociclohexano (69%) — Trimetilamina — Agua

A esta reacción se le llama **eliminación de Hofmann**; fue desarrollada por August W. Hofmann a mediados del siglo XIX, y es, al mismo tiempo, un método de síntesis para preparar alquenos y un método analítico para determinación de estructura.

Un aspecto novedoso de la eliminación de Hofmann es su regioselectividad. La eliminación de los hidróxidos de alquiltrimetilamonio procede en la dirección en la que se obtiene el alqueno *menos* sustituido.

$$CH_3\underset{\underset{+}{N}(CH_3)_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \;\; HO^- \xrightarrow[-H_2O \\ -(CH_3)_3N]{\text{calor}} H_2C{=}CHCH_2CH_3 + CH_3CH{=}CHCH_3$$

Hidróxido de *sec*-butiltrimetilamonio — 1-Buteno (95%) — 2-Buteno (5%) (*cis* y *trans*)

El hidrógeno β con menor impedimento estérico es eliminado por la base en las reacciones de eliminación de Hofmann. Los grupos metilo se desprotonan con preferencia a los grupos metileno, y los grupos metileno se desprotonan antes que los metinos. La regioselectividad de la eliminación de Hofmann es contraria a la que predice la regla de Zaitsev (sección 5.10). Se dice que las reacciones de eliminación de los hidróxidos de alquiltrimetilamonio obedecen la **regla de Hofmann**, pues producen el alqueno menos sustituido.

PROBLEMA 22.14

Escriba la estructura del alqueno principal que se forma cuando se calienta el hidróxido de cada uno de los siguientes iones cuaternarios de amonio:

a) 1-CH_3-1-$\overset{+}{N}(CH_3)_3$-ciclopentano

b) $(CH_3)_3CCH_2\underset{\overset{|}{{}^{+}N(CH_3)_3}}{C}(CH_3)_2$

c) $CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (con CH_3 arriba y CH_3 abajo del N)

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Dos alquenos son capaces de formarse por β-eliminación: el metilenociclopentano y el 1-metilciclopenteno.

$$\text{1-}CH_3\text{-1-}\overset{+}{N}(CH_3)_3\text{-ciclopentano} \;\; HO^- \xrightarrow[-H_2O \\ -(CH_3)_3N]{\text{calor}} \text{(ciclopentilideno)}{=}CH_2 + \text{(ciclopentenil)}{-}CH_3$$

Hidróxido de (1-metilciclopentil)-trimetilamonio — Metilenociclopentano — 1-Metilciclopenteno

El metilenociclopentano tiene el enlace doble menos sustituido, y es el producto principal. Se ha informado que la distribución de isómeros es 91% de metilenociclopentano y 9% de 1-metilciclopenteno.

Se puede comprender la regioselectividad de la eliminación de Hofmann si se comparan los efectos estéricos en los estados de transición E2, para la formación de 1-buteno y *trans*-2-buteno, a partir del hidróxido de *sec*-butiltrimetilamonio. En cuanto a su tamaño, el $(CH_3)_3\overset{+}{N}$— (trimetilamonio) es comparable al $(CH_3)_3C$— (*ter*-butilo). Como se ve en la figura 22.4, el estado de transición E2 requiere una relación anti entre el protón que se elimina y el grupo trimetil-

a) *Menos impedido:* Conformación que lleva al 1-buteno por eliminación anti:

$\xrightarrow[-(CH_3)_3N]{-H_2O}$

1-Buteno
(producto principal)

b) *Más impedido:* Conformación que lleva al *trans*-2-buteno por eliminación anti:

$\xrightarrow[-(CH_3)_3N]{-H_2O}$

Estos dos grupos se obstaculizan entre sí

trans-2-Buteno
(producto secundario)

FIGURA 22.4 Proyecciones de Newman que muestran las conformaciones que conducen al *a*) 1-buteno y *b*) *trans*-2-buteno, por eliminación de Hofmann del hidróxido de *sec*-butiltrimetilamonio. El producto principal es 1-buteno.

amonio. No hay serias repulsiones de van der Waals que sean evidentes en la geometría del estado de transición, para la formación del 1-buteno. Sin embargo, la conformación que lleva al *trans*-2-buteno está desestabilizada por la tensión de van der Waals entre el grupo trimetilamonio y un grupo metilo, oblicuo respecto a él. Así, la energía de activación para la formación del *trans*-2-buteno es mayor que para el 1-buteno, que es el producto principal porque se forma con mayor rapidez.

Como su regioselectividad es contraria a la de la regla de Zaitsev, a veces se usa la eliminación de Hofmann para preparar alquenos que no se pueden obtener por deshidrogenación de halogenuros de alquilo. La importancia de esta aplicación bajó cuando se estableció la reacción de Wittig (sección 17.12) como método de síntesis. En forma parecida, la mayoría de las aplicaciones analíticas de la eliminación de Hofmann han sido sustituidas por métodos espectroscópicos.

22.14 SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA EN ARILAMINAS

Las arilaminas contienen dos grupos funcionales: el grupo amino y el anillo aromático; son **compuestos difuncionales**. La reactividad del grupo amino es afectada por su sustituyente arilo, y la reactividad del anillo es afectada por su sustituyente amina. La misma deslocalización electrónica que reduce la basicidad y el carácter nucleofílico del nitrógeno de una arilamina aumenta la densidad electrónica en el anillo aromático y hace que las arilaminas sean extremadamente reactivas frente a la sustitución electrofílica aromática.

Se hizo notar la reactividad de las arilaminas en la sección 12.12, donde se dijo que $—\ddot{N}H_2$, $—\ddot{N}HR$ y $—\ddot{N}R_2$ son directores orto, para, así como grupos activadores extremadamente poderosos. Esos sustituyentes son activadores tan poderosos que la sustitución electrofílica aromática sólo se efectúa rara vez, directamente, en las arilaminas.

La nitración directa de la anilina y otras arilaminas falla, porque la oxidación causa la formación de "alquitranes" de color oscuro. Para solucionar este problema, se adopta la práctica normal de proteger primero al grupo amino por acilación, ya sea con cloruro de acetilo o con anhídrido acético.

$$\underset{\text{Arilamina}}{ArNH_2} \xrightarrow[\text{o bien } CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3]{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl} \underset{N\text{-Acetilarilamina}}{ArNH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3}$$

La resonancia de la amida del grupo *N*-acetilo compite con la deslocalización del par solitario del nitrógeno hacia el anillo. La protección del grupo amino de una arilamina en esta forma modera su reactividad y permite la nitración del anillo. El grupo acetamido es activador hacia la sustitución electrofílica aromática, y es director orto, para.

$$\underset{p\text{-Isopropilanilina}}{4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}C_6H_4NH_2} \xrightarrow[\text{(paso de protección)}]{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3} \underset{\substack{p\text{-Isopropilacetanilida} \\ (98\%)}}{4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}C_6H_4NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3} \xrightarrow[\text{(paso de nitración)}]{HNO_3,\ 20°C} \underset{\substack{4\text{-Isopropil-2-nitroacetanilida} \\ (94\%)}}{4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}2\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3}$$

Después de que el grupo protector *N*-acetilo ha desempeñado su finalidad, se puede eliminar por hidrólisis, para restaurar el grupo amino:

$$\underset{N\text{-Acetilarilamina}}{ArNH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3} \xrightarrow[\text{o bien 1. } H_3O^+ \text{ 2. } HO^-]{H_2O,\ HO^-} \underset{\text{Arilamina}}{ArNH_2}$$

$$\underset{\text{4-Isopropil-2-nitroacetanilida}}{4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}2\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3} \xrightarrow[\text{calor (paso de desprotección)}]{\text{KOH, etanol}} \underset{\substack{\text{4-Isopropil-2-nitroanilina} \\ (100\%)}}{4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}2\text{-}NO_2\text{-}C_6H_3NH_2}$$

El efecto neto de la secuencia *protección-nitración-desprotección* es igual que si el sustrato se hubiera nitrado directamente. Sin embargo, como es imposible la nitración directa, la ruta indirecta es el único método práctico.

PROBLEMA 22.15

Proponga una síntesis para cada una de las siguientes sustancias a partir de anilina y todo reactivo orgánico o inorgánico que sea necesario:

a) *p*-Nitroanilina *b)* 2,4-Dinitroanilina *c)* *p*-Aminoacetanilida

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Ya que la nitración directa de la anilina no es una reacción práctica, se debe proteger el grupo amino en forma de su derivado *N*-acetilo.

Anilina ($C_6H_5NH_2$) $\xrightarrow{CH_3COCCH_3 \text{ (anhídrido acético)}}$ Acetanilida ($C_6H_5NHCCH_3$, C=O) $\xrightarrow{HNO_3,\ H_2SO_4}$ *o*-Nitroacetanilida + *p*-Nitroacetanilida

Anilina Acetanilida *o*-Nitroacetanilida *p*-Nitroacetanilida

La nitración de la acetanilida forma una mezcla de productos de sustitución en orto y para. Se separa el isómero para, y después se somete a hidrólisis para obtener la *p*-nitroanilina.

p-Nitroacetanilida $\xrightarrow[\text{o bien } 1.\ H_3O^+ \quad 2.\ HO^-]{H_2O,\ HO^-}$ *p*-Nitroanilina

p-Nitroacetanilida *p*-Nitroanilina

Las arilaminas no protegidas son tan reactivas hacia la halogenación, que es difícil limitar la reacción a una monosustitución. En general, la halogenación procede con rapidez y se reemplazan todos los hidrógenos disponibles que sean orto y para respecto al grupo amino.

Ácido *p*-aminobenzoico $\xrightarrow[\text{ácido acético}]{Br_2}$ Ácido 4-amino-3,5-dibromobenzoico (82%)

Ácido *p*-aminobenzoico Ácido 4-amino-3,5-dibromobenzoico (82%)

Al disminuir la capacidad donadora de electrones de un grupo amino, por acilación, es posible limitar la halogenación a la monosustitución.

2-Metilacetanilida $\xrightarrow[\text{ácido acético}]{Cl_2}$ 4-Cloro-2-metilacetanilida (74%)

2-Metilacetanilida 4-Cloro-2-metilacetanilida (74%)

En general, las reacciones de Friedel-Crafts no son buenas cuando se intentan con una arilamina, pero se pueden efectuar con facilidad una vez que se haya protegido al grupo amino.

2-Etilacetanilida + CH_3CCl (C=O) $\xrightarrow{AlCl_3}$ 4-Acetamido-3-etilacetofenona (57%)

2-Etilacetanilida 4-Acetamido-3-etilacetofenona (57%)

22.15 NITROSACIÓN DE ALQUILAMINAS

Al catión nitrosilo se le llama también ion *nitrosonio*; se puede representar por las dos estructuras de resonancia:

$:\overset{+}{N}{=}\ddot{O}: \longleftrightarrow :N{\equiv}\overset{+}{O}:$

Cuando se acidulan soluciones de nitrito de sodio ($NaNO_2$), se forman varias especies que actúan como **agentes nitrosantes**. Esto es, reaccionan como fuentes del catión nitrosilo, $:\overset{+}{N}{=}\ddot{O}:$. Para simplificar, los químicos agrupan todas esas especies y hablan de la química de uno de ellos, el *ácido nitroso*, como precursor general del catión nitrosilo.

$$^{-}:\ddot{O}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \xrightarrow{H_3O^+} H{-}\ddot{O}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \xrightarrow{H_3O^+} H{-}\overset{+}{\underset{H}{O}}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \xrightarrow{-H_2O} :\overset{+}{N}{=}\ddot{O}:$$

Ion nitrito (del nitrito de sodio) — Ácido nitroso — Catión nitrosilo

La nitrosación de las aminas se ilustra mejor examinando lo que sucede cuando una amina secundaria "reacciona con ácido nitroso". La amina se comporta como nucleófilo, atacando al nitrógeno del catión nitrosilo. El intermediario que se forma en el primer paso pierde un protón y forma una *N*-nitrosoamina, que es el producto que se aísla.

$$R_2\underset{H}{N}: + :\overset{+}{N}{=}\ddot{O}: \longrightarrow R_2\overset{+}{\underset{H}{N}}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \longrightarrow R_2\ddot{N}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}: \quad (:\ddot{O}H_2 \text{ toma } H)$$

Alquilamina secundaria — Catión nitrosilo — *N*-Nitrosoamina

Por ejemplo,

$$(CH_3)_2\ddot{N}H \xrightarrow[H_2O]{NaNO_2,\ HCl} (CH_3)_2\ddot{N}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}:$$

Dimetilamina — *N*-Nitrosodimetilamina (88 a 90%)

PROBLEMA 22.16

Las *N*-nitrosoaminas se estabilizan por deslocalización electrónica. Escriba las dos estructuras de resonancia más estables de la *N*-nitrosodimetilamina, $(CH_3)_2NNO$.

Las *N*-nitrosoaminas se conocen con más frecuencia como *nitrosaminas*, y como muchas de ellas son potentes cancerígenos, han sido objeto de numerosas investigaciones. En el ambiente se encuentran diariamente nitrosaminas. Algunas de ellas son las siguientes, y todas son cancerígenas:

N-Nitrosodimetilamina (se forma durante el curtido del cuero; también se encuentra en la cerveza y en los herbicidas)

N-Nitrosopirrolidina (se forma al freír el tocino que se curó con nitrito de sodio)

N-Nitrosonornicotina (presente en el humo del tabaco)

La edición de julio de 1977 del *Journal of Chemical Education* contiene un artículo titulado "Formation of Nitrosamines in Food and in the Digestive System".

Las nitrosaminas se forman siempre que los agentes nitrosantes entran en contacto con aminas secundarias. En realidad, es probable que se sinteticen más nitrosaminas en el organismo del hombre de las que entran en él por la contaminación ambiental. La reducción de nitratos (NO_3^-) catalizada por enzimas produce nitritos (NO_2^-), que se combinan con las aminas presentes en el organismo para formar *N*-nitrosoaminas.

Cuando se nitrosan las aminas primarias, no se pueden aislar sus compuestos *N*-nitroso, porque siguen reaccionando.

$$\underset{\text{Alquilamina primaria}}{R\ddot{N}H_2} \xrightarrow[H^+]{NaNO_2} \underset{\text{(No se aísla)}}{R\ddot{N}(H)-\ddot{N}=\ddot{O}:} \xrightarrow{H_3O^+} \underset{\text{(No se aísla)}}{R-\ddot{N}(H)-\ddot{N}=\overset{+}{\ddot{O}}H} \xrightarrow{-H^+} \underset{\text{(No se aísla)}}{R\ddot{N}=\ddot{N}-\ddot{O}H}$$

$$\underset{\text{(No se aísla)}}{R\ddot{N}=\ddot{N}-\ddot{O}H} \xrightarrow{H_3O^+} \underset{\text{(No se aísla)}}{R\ddot{N}=\ddot{N}-\overset{+}{\ddot{O}}H_2} \xrightarrow{-H_2O} \underset{\text{Ion alquildiazonio}}{R\overset{+}{N}\equiv N:}$$

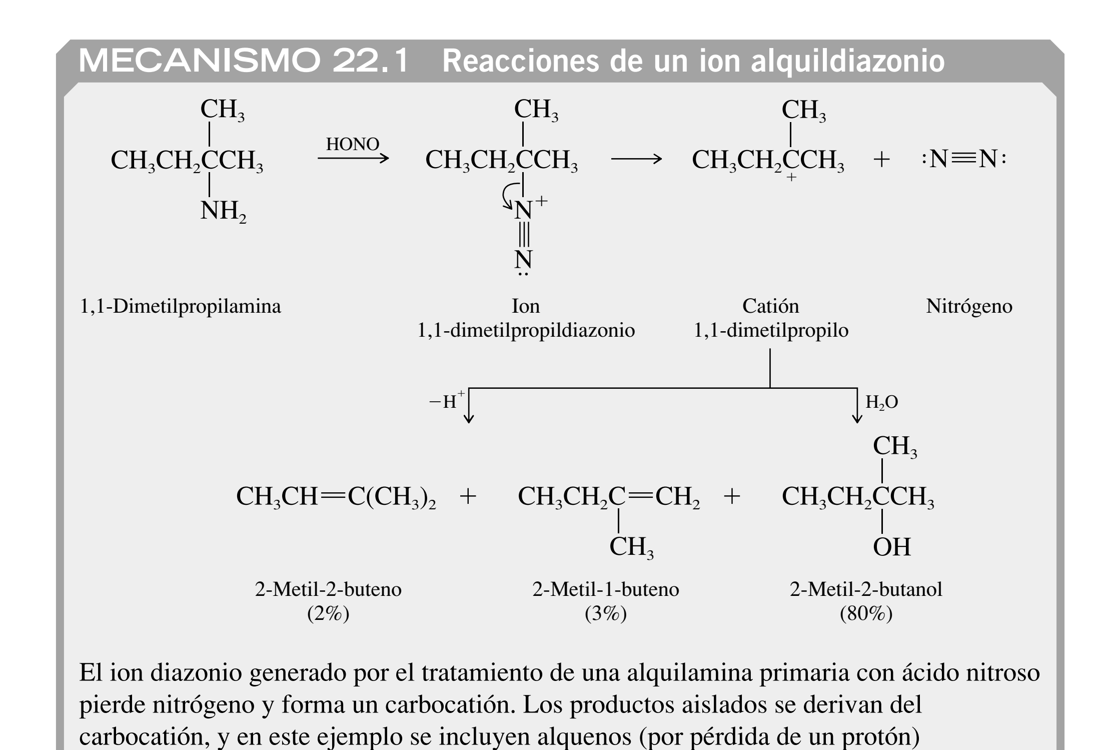
El producto de esta serie de pasos es un **ion alquildiazonio**, y se dice que la amina se ha **diazoado**. Los iones alquildiazonio no son muy estables y se descomponen rápidamente bajo las condiciones de su formación. El nitrógeno molecular es un grupo saliente por excelencia, y los productos de la reacción se forman por la solvólisis del ion diazonio. En general, interviene un carbocatión intermediario.

Recuerde, de la sección 8.12, que la disminución de la basicidad se relaciona con una capacidad creciente de grupo saliente. El nitrógeno molecular es una base extremadamente débil, y un excelente grupo saliente.

$$\underset{\text{Ion alquildiazonio}}{R-\overset{+}{N}\equiv N:} \longrightarrow \underset{\text{Carbocatión}}{R^+} + \underset{\text{Nitrógeno}}{:N\equiv N:}$$

El mecanismo 22.1 muestra lo que sucede cuando reacciona una alquilamina típica con ácido nitroso.

MECANISMO 22.1 Reacciones de un ion alquildiazonio



El ion diazonio generado por el tratamiento de una alquilamina primaria con ácido nitroso pierde nitrógeno y forma un carbocatión. Los productos aislados se derivan del carbocatión, y en este ejemplo se incluyen alquenos (por pérdida de un protón) y un alcohol (captura nucleofílica del agua).

Ya que de la formación y descomposición de iones diazonio resultan productos sin nitrógeno, a estas reacciones se les llama con frecuencia **reacciones de desaminación**. Casi nunca se usan los iones alquildiazonio en trabajos de síntesis, pero se han estudiado en forma extensa para investigar el comportamiento de los carbocationes generados en condiciones en las que se pierde el grupo saliente, rápida e irreversiblemente.

PROBLEMA 22.17

La desaminación de la 2,2-dimetilpropilamina $(CH_3)_3CCH_2NH_2$ con ácido nitroso forma los mismos productos que se dijo se formaban a partir de la 1,1-dimetilpropilamina, en el mecanismo 22.1. Sugiera un mecanismo para la formación de esos compuestos a partir de la 2,2-dimetilpropilamina.

Los iones *arildiazonio*, preparados por la diazoación de arilaminas primarias con ácido nitroso, son mucho más estables que los iones alquildiazonio y tienen un enorme valor en síntesis. Su uso en la síntesis de compuestos aromáticos sustituidos se describe en las dos secciones siguientes.

La nitrosación de las alquilaminas terciarias es bastante complicada y, en general, no tiene características químicas útiles asociadas.

22.16 NITROSACIÓN DE ARILAMINAS

En la sección anterior se vio que se presentan diferentes reacciones cuando las diversas clases de alquilaminas, primarias, secundarias y terciarias, reaccionan con agentes nitrosantes. Aunque la nitrosación de alquilaminas terciarias no tiene características químicas útiles, con las *N*,*N*-dialquilarilaminas sucede una sustitución electrofílica aromática del catión nitrosilo ($:N\equiv\overset{+}{O}:$).

$$C_6H_5N(CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. } HO^-]{\text{1. } NaNO_2,\ HCl,\ H_2O,\ 8°C} p\text{-}ON\text{-}C_6H_4N(CH_2CH_3)_2$$

N,*N*-Dietilanilina — *N*,*N*-Dietil-*p*-nitrosoanilina (95%)

El catión nitrosilo es débilmente electrofílico y sólo ataca a anillos aromáticos activados fuertemente.

Las *N*-alquilarilaminas se parecen a las alquilaminas secundarias porque forman compuestos *N*-nitroso al reaccionar con ácido nitroso.

$$C_6H_5NHCH_3 \xrightarrow[H_2O,\ 10°C]{NaNO_2,\ HCl} C_6H_5N(CH_3)-N=O$$

N-Metilanilina — *N*-Metil-*N*-nitrosoanilina (87 a 93%)

Las arilaminas primarias, como las alquilaminas primarias, forman sales de diazonio al nitrosarlas. Los iones arildiazonio son mucho más estables que sus contrapartes de alquilo. Mientras que los iones alquildiazonio se descomponen bajo las condiciones de su formación, las sales de arildiazonio son suficientemente estables para conservarse en solución acuosa entre 0 y 5°C durante un tiempo razonable. La pérdida del nitrógeno de un ion arildiazonio genera un catión arilo inestable, y es mucho más lenta que la pérdida del nitrógeno de un ion alquildiazonio.

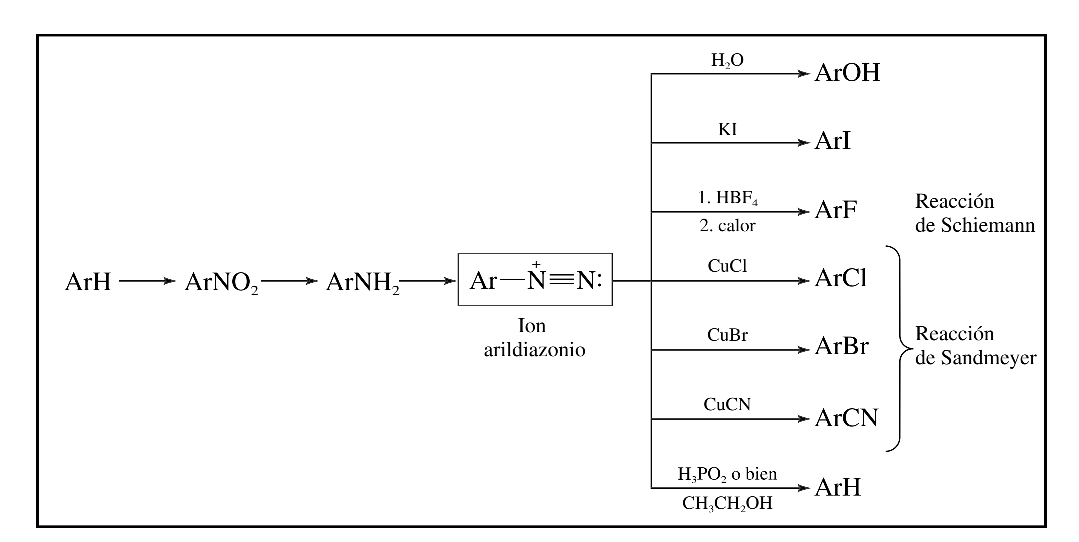


FIGURA 22.5 Origen sintético de los iones arildiazonio y sus transformaciones más útiles.

$$C_6H_5NH_2 \xrightarrow[H_2O,\ 0\ a\ 5°C]{NaNO_2,\ HCl} C_6H_5\overset{+}{N}≡N:\ Cl^-$$

Anilina — Cloruro de bencenodiazonio

$$(CH_3)_2CH—C_6H_4—NH_2 \xrightarrow[H_2O,\ 0\ a\ 5°C]{NaNO_2,\ H_2SO_4} (CH_3)_2CH—C_6H_4—\overset{+}{N}≡N:\ HSO_4^-$$

p-Isopropilanilina — Hidrógeno sulfato de *p*-isopropilbencenodiazonio

Los iones arildiazonio sufren diversas reacciones que los hacen intermediarios versátiles para preparar una multitud de compuestos aromáticos sustituidos en el anillo. En esas reacciones, resumidas en la figura 22.5 y que se describirán en forma individual en la sección siguiente, el nitrógeno molecular se comporta como un grupo saliente, y es sustituido por otro átomo o grupo de átomos. Todas las reacciones son regioespecíficas; el grupo entrante se une al mismo carbono del cual sale el nitrógeno.

22.17 TRANSFORMACIONES SINTÉTICAS DE LAS SALES DE ARILDIAZONIO

Una reacción importante de los iones arildiazonio es su conversión a *fenoles* por hidrólisis:

$$Ar\overset{+}{N}≡N: \ + \ H_2O \longrightarrow ArOH \ + \ H^+ \ + \ :N≡N:$$

Ion arildiazonio — Agua — Un fenol — Nitrógeno

Es el método más general de preparación de fenoles. Se lleva a cabo con facilidad: la solución acuosa ácida en la que se preparó la sal de diazonio se calienta, y se forma el fenol directamente. Es probable que se genere un catión arilo, que entonces es capturado por el agua, que se comporta como nucleófilo.

$$(CH_3)_2CH—C_6H_4—NH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O,\ calor]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O} (CH_3)_2CH—C_6H_4—OH$$

p-Isopropilanilina — *p*-Isopropilfenol (73%)

En general, se usa ácido sulfúrico en lugar de ácido clorhídrico en el paso de la diazoación, para minimizar la competencia con el agua por la captura del intermediario catiónico. El anión hidrógeno sulfato (HSO_4^-) es menos nucleofílico que el cloruro.

PROBLEMA 22.18

Diseñe una síntesis de *m*-bromofenol a partir de benceno.

La reacción de una sal de arildiazonio con yoduro de potasio es el método común para preparar *yoduros de arilo*. La sal de diazonio se prepara a partir de una amina aromática primaria, por el método acostumbrado; después se agrega una solución de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, o se calienta para acelerar la reacción.

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N: \; + \; I^- \longrightarrow ArI \; + \; :N\equiv N:$$

Ion arildiazonio — Ion yoduro — Yoduro de arilo — Nitrógeno

$$o\text{-Bromoanilina} \xrightarrow[\text{KI, temperatura ambiente}]{NaNO_2,\ HCl,\ H_2O,\ 0\ a\ 5°C} o\text{-Bromoyodobenceno}$$

o-Bromoanilina — *o*-Bromoyodobenceno (72 a 83%)

PROBLEMA 22.19

Indique cómo podría prepararse *m*-bromoyodobenceno a partir de benceno.

La química de las sales de diazonio proporciona el método sintético principal para preparar *fluoruros de arilo* mediante un proceso llamado **reacción de Schiemann**. En este proceso, el ion arildiazonio se aísla como sal de fluoroborato, que entonces forma el fluoruro de arilo que se desea al calentarla.

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N: \; \overset{-}{B}F_4 \xrightarrow{\text{calor}} ArF \; + \; BF_3 \; + \; :N\equiv N:$$

Fluoroborato de arildiazonio — Fluoruro de arilo — Trifluoruro de boro — Nitrógeno

Una manera común de formar la sal fluoroborato de arildiazonio es agregar ácido fluorobórico (HBF_4) o una sal de fluoroborato al medio de la diazoación.

$$m\text{-Aminofenil etil cetona} \xrightarrow[\text{3. calor}]{\text{1. } NaNO_2,\ H_2O,\ HCl \quad \text{2. } HBF_4} \text{Etil } m\text{-fluorofenil cetona (68\%)}$$

m-Aminofenil etil cetona — Etil *m*-fluorofenil cetona (68%)

PROBLEMA 22.20

Indique la secuencia correcta de transformaciones sintéticas para la conversión de benceno en etil *m*-fluorofenil cetona.

Aunque es posible preparar *cloruros de arilo* y *bromuros de arilo* por sustitución electrofílica aromática, con frecuencia es necesario prepararlos a partir de una amina aromática. La amina se convierte en la sal de diazonio correspondiente, que entonces se trata con cloruro de cobre(I) o bromuro de cobre(I), según sea el caso.

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N: \xrightarrow{CuX} ArX + :N\equiv N:$$

Ion arildiazonio — Cloruro o bromuro de arilo — Nitrógeno

$$m\text{-Nitroanilina} \xrightarrow[\text{2. CuCl, calor}]{\text{1. } NaNO_2, HCl, H_2O, \text{ 0 a 5°C}} m\text{-Cloronitrobenceno (68 a 71\%)}$$

m-Nitroanilina → *m*-Cloronitrobenceno (68 a 71%)

$$o\text{-Cloroanilina} \xrightarrow[\text{2. CuBr, calor}]{\text{1. } NaNO_2, HBr, H_2O, \text{ 0 a 10°C}} o\text{-Bromoclorobenceno (89 a 95\%)}$$

o-Cloroanilina → *o*-Bromoclorobenceno (89 a 95%)

Las reacciones que usan sales de cobre(I) como reactivos para sustituir el nitrógeno de las sales de diazonio se llaman **reacciones de Sandmeyer**. La reacción de Sandmeyer con cianuro de cobre(I) es un buen método para preparar *nitrilos* aromáticos:

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N: \xrightarrow{CuCN} ArCN + :N\equiv N:$$

Ion arildiazonio — Arilnitrilo — Nitrógeno

$$o\text{-Toluidina} \xrightarrow[\text{2. CuCN, calor}]{\text{1. } NaNO_2, HCl, H_2O, \text{ 0°C}} o\text{-Metilbenzonitrilo (64 a 70\%)}$$

o-Toluidina → *o*-Metilbenzonitrilo (64 a 70%)

Como los grupos ciano se pueden hidrolizar y formar ácidos carboxílicos (sección 20.17), la preparación de nitrilos de arilo por reacción de Sandmeyer es un paso clave en la conversión de arilaminas a ácidos benzoicos sustituidos. En el ejemplo que se acaba de citar, el *o*-metilbenzonitrilo que se formó se sometió en seguida a la hidrólisis catalizada por ácido, formando ácido *o*-metilbenzoico con 80 a 89% de rendimiento.

La preparación de cloruros, bromuros y cianuros de arilo por la reacción de Sandmeyer es complicada, desde el punto de vista del mecanismo, y puede implicar intermediarios de arilcobre.

Es posible reemplazar los sustituyentes amino de un núcleo aromático por hidrógeno, reduciendo una sal de diazonio con ácido hipofosforoso (H_3PO_2), o con etanol. Estas reducciones son reacciones de radicales libres, en las que el etanol o el ácido hipofosforoso actúan como donadores de átomos de hidrógeno:

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N: \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{H_3PO_2 \text{ o bien}} ArH + :N\equiv N:$$

Ion arildiazonio — Areno — Nitrógeno

A las reacciones de esta clase se les llama **desaminaciones reductoras**.

$$\text{o-Toluidina} \xrightarrow[H_3PO_2]{NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O} \text{Tolueno (70 a 75\%)}$$

o-Toluidina → Tolueno (70 a 75%)

$$\text{4-Isopropil-2-nitroanilina} \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaNO_2,\ HCl,\ H_2O} \text{m-Isopropilnitrobenceno (59\%)}$$

4-Isopropil-2-nitroanilina → *m*-Isopropilnitrobenceno (59%)

También se ha usado borohidruro de sodio para reducir las sales de arildiazonio en reacciones de desaminación reductora.

PROBLEMA 22.21

El cumeno (isopropilbenceno) es un material que se consigue en el mercado y es relativamente poco costoso. Indique cómo podría prepararse *m*-isopropilnitrobenceno a partir de cumeno.

El valor de las sales de diazonio en la síntesis orgánica descansa en dos puntos principales. Usando la química de las sales de diazonio:

1. Se pueden introducir, en un anillo de benceno, sustituyentes que de otra forma sólo serían accesibles con dificultad, como flúor, yodo, ciano e hidroxilo.
2. Se pueden preparar compuestos que tienen comportamientos de sustitución no asequibles directamente por sustitución electrofílica aromática.

La primera de esas dos propiedades se ve con facilidad, y se ilustró en los problemas 22.18 a 22.20. Si usted no ha resuelto esos problemas, se le aconseja hacerlo ahora.

El segundo punto es algo menos obvio, pero se ilustra con facilidad con la síntesis del 1,3,5-tribromobenceno. Este patrón particular de sustitución no se puede obtener por bromación directa del benceno, porque el bromo es un director orto, para. En su lugar, se aprovechan los poderosos efectos activadores y directores orto, para, del grupo amino de la anilina. La bromación de la anilina forma la 2,4,6-tribromoanilina en forma cuantitativa. Por diazoación de la 2,4,6-tribromoanilina y la reducción de la sal de diazonio se obtiene el 1,3,5-tribromobenceno que se desea.

$$\text{Anilina} \xrightarrow[H_2O]{Br_2} \text{2,4,6-Tribromoanilina (100\%)} \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O} \text{1,3,5-Tribromobenceno (74 a 77\%)}$$

Anilina → 2,4,6-Tribromoanilina (100%) → 1,3,5-Tribromobenceno (74 a 77%)

Para aprovechar la versatilidad de las sales de arildiazonio en síntesis orgánica, se debe hacer un análisis retrosintético. Por ejemplo, cuando usted vea un flúor unido a un anillo de

benceno, debe tener en cuenta que es probable que haya sido introducido allí por una reacción de Schiemann de una arilamina; también debe tener presente que la arilamina necesaria se deriva de un nitroareno y que el grupo nitro se introduce por nitración. Tome en cuenta que no es necesario que una posición no sustituida de un anillo de benceno haya estado siempre así. Podría haber tenido un grupo amino, que se usó para controlar la orientación de las reacciones de sustitución electrofílica aromática antes de eliminarlo por desaminación reductora. Esta estrategia de síntesis es intelectualmente un desafío, y puede aguzar su poder de razonamiento si resuelve los problemas de síntesis que aparecen al final de cada capítulo. Recuerde planear una secuencia de intermediarios accesibles, razonando en reversa a partir de lo deseado; después llene los detalles acerca de cómo se debe hacer cada transformación.

22.18 ACOPLAMIENTO AZOICO

Una reacción de las sales de arildiazonio donde no hay pérdida de nitrógeno se efectúa cuando reaccionan con fenoles y arilaminas. Los iones arildiazonio son electrófilos relativamente débiles, pero tienen la reactividad suficiente para atacar a los anillos aromáticos fuertemente activados. A la reacción se le llama *acoplamiento azoico*; se unen dos grupos arilo mediante una función azo (—N═N—).

H
GDE
:N≡$\overset{+}{N}$Ar ⟶
N̈═N̈Ar
H
GDE
$\xrightarrow{-H^+}$
N̈═N̈Ar
GDE

(GDE es un poderoso grupo donador de electrones, como el —OH o el —NR_2)

Ion arildiazonio

Intermediario en la sustitución electrofílica aromática

Compuesto azoico

$(CH_3)_2N$— + —$\overset{+}{N}$≡N: ⟶ $(CH_3)_2N$—N═N—
CO_2^-
HO_2C

N,*N*-Dimetilanilina

Ion diazonio del ácido *o*-aminobenzoico

Rojo de metilo (62 a 66%)

El producto de esta reacción, como en el caso de muchos acoplamientos azoicos, tiene coloración intensa. Se llama *rojo de metilo* y fue un indicador ácido-base conocido antes de que se usaran los medidores de pH. Es rojo en soluciones de pH 4 o menos, y amarillo arriba de pH 6.

Poco después de que se descubrió el acoplamiento azoico, a mediados del siglo XIX, se le dio más atención a la reacción como método de preparación de colorantes. Los colorantes azoicos salieron al mercado en la década de 1870, y siguen usándose mucho; forman más de 50% del mercado de colorantes sintéticos. La crisoidina, colorante azoico para la seda, algodón y lana, llegó al mercado en 1876, y sigue siendo utilizada.

H_2N
N═N
$\overset{+}{N}H_3$ Cl^-

Crisoidina

PROBLEMA 22.22

¿Qué amina y qué sal de diazonio se usarían para preparar crisoidina?

De los colorantes a las sulfas

Los botiquines carecieron virtualmente de agentes antibacterianos hasta que las **sulfas** entraron en escena en la década de 1930. Antes de ellas, una infección bacteriana podía transformar una pequeña herida en un peligro para la vida. La historia de la forma en que se desarrollaron las sulfas es un interesante ejemplo de cómo lograr aciertos mediante razones equivocadas. Se demostró que muchas bacterias absorben los colorantes, y la tinción fue un método normal para hacer más visibles las bacterias en el microscopio. ¿No habría algún colorante que al mismo tiempo que era absorbido por las bacterias fuera tóxico para ellas? Siguiendo esta hipótesis, los investigadores de la fábrica alemana de colorantes, I. G. Farbenindustrie, emprendieron un programa para investigar los miles de compuestos de su colección, y determinar sus propiedades antibacterianas.

En general, las pruebas *in vitro* de los fármacos anteceden a las pruebas *in vivo*. Estos dos términos quieren decir, respectivamente, "en vidrio" y "en vivo". Se hacen las pruebas de antibióticos *in vitro* usando cultivos de bacterias en tubos de ensayo o cajas de Petri. Cuando se observa que un fármaco es activo *in vitro*, se continúa con la etapa de pruebas *in vivo*. Las pruebas *in vivo* se hacen en organismos vivos: en animales de laboratorio o en humanos. Los científicos de I. G. Farben encontraron que algunos colorantes sí poseían propiedades antibacterianas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Otros eran activos *in vitro*, pero *in vivo* se convertían en sustancias inactivas, y en consecuencia no se usaron como fármacos. En forma inesperada, un colorante azoico llamado *Prontosil* era inactivo *in vitro*, pero activo *in vivo*.

En 1932, un miembro del grupo de investigación de I. G. Farben, Gerhard Domagk, usó Prontosil para tratar a una pequeña que padecía una infección grave y potencialmente mortal, causada por estafilococos. De acuerdo con muchas crónicas, la niña era hija de Domagk; se curó de la infección y su recuperación fue rápida y total. Siguieron investigaciones sistemáticas y a Domagk se le otorgó el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1939.

A pesar de las deducciones en que se basaban las pruebas de los colorantes como antibióticos, investigaciones posteriores revelaron que las propiedades antibacterianas del Prontosil ¡no tenían nada que ver con que fuera un colorante! En el organismo, el Prontosil sufre una ruptura reductora de su enlace azo y forma *sulfanilamida*, que es la sustancia responsable en realidad de la actividad biológica observada. Es la causa de que el Prontosil sea activo *in vivo* y no *in vitro*.

H_2N–(anillo con NH_2)–N=N–(anillo)–SO_2NH_2 $\xrightarrow{\text{in vivo}}$ H_2N–(anillo)–SO_2NH_2

Prontosil   Sulfanilamida

Las bacterias requieren ácido *p*-aminobenzoico para la biosíntesis del *ácido fólico*, que es un factor de crecimiento. Desde el punto de vista estructural, la sulfanilamida se parece al ácido *p*-aminobenzoico, y las bacterias lo confunden. La biosíntesis del ácido fólico se inhibe y se desacelera el crecimiento bacteriano lo suficiente para permitir que las defensas naturales del organismo hagan la cura. Como los animales no biosintetizan el ácido fólico, sino que lo obtienen de sus alimentos, la sulfanilamida suspende el crecimiento de las bacterias, sin dañar al hospedero.

La identificación del mecanismo por el que el Prontosil combate las infecciones bacterianas fue uno de los primeros triunfos de la **farmacología**, rama de la ciencia entre la fisiología y la bioquímica, que estudia el mecanismo de acción de los fármacos. Al reconocer que la sulfanilamida era el agente activo, se simplificó en forma considerable la tarea de preparar análogos modificados estructuralmente, con propiedades potencialmente mejores. En lugar de preparar análogos de Prontosil, se sintetizaron análogos de sulfanilamida. Más de 5 000 compuestos relacionados con la sulfanilamida se prepararon en el intervalo de 1935 a 1946. Dos de las sulfas que más se usan son *sulfatiazol* y *sulfadiazina.*

H_2N–(anillo)–SO_2NH–(tiazol: S, N) H_2N–(anillo)–SO_2NH–(pirimidina: N, N)

Sulfatiazol   Sulfadiazina

Se tiende a considerar que la eficacia de los fármacos modernos es algo establecido. Si se compara con el pasado no muy distante, esta idea se encuadra en una mejor perspectiva. Una vez que se introdujeron las sulfas en Estados Unidos, la cantidad de muertes por neumonía disminuyó en un estimado de 25 000 anuales. Hoy se usan menos las sulfas que a mediados del siglo xx. No sólo se cuenta con antibióticos más efectivos y menos tóxicos, como las penicilinas y tetraciclinas, sino que muchas bacterias que antes eran susceptibles a las sulfas, se han vuelto resistentes a ellas.

$\lambda_{máx}$ 507 nm

Colorante rojo #40

$\lambda_{máx}$ 426 nm

Colorante amarillo #5

$\lambda_{máx}$ 480 nm

Colorante amarillo #6

FIGURA 22.6 De los siete colorantes aprobados para ser usados en alimentos, estos tres son colorantes azoicos. Todos son sólidos en su forma de sales de sodio. (Vea sección a color, p. C-14.)

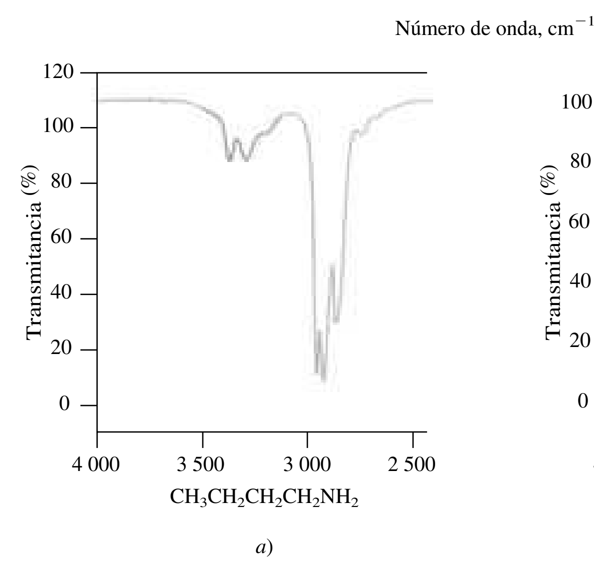
Los colorantes se reglamentan en Estados Unidos a través de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, *Food and Drug Administration*). Al paso de los años, la FDA ha eliminado varios colorantes, que antes aprobó para alimentos y cosméticos, por su toxicidad, potencial cancerígeno o por ser irritantes cutáneos. Los pigmentos de origen natural, demasiado numerosos para enumerarlos (por ejemplo, azafrán, cúrcuma o los colorantes de las frutas) están exentos del proceso de aprobación.

De los siete colorantes sintéticos aprobados en la actualidad para uso en alimentos, los tres mostrados en la figura 22.6 son colorantes azoicos. El colorante rojo #40, que da el color rojo a alimentos con sabor a cereza, es el más frecuente. Éste no sólo se usa para colorear los alimentos, sino que, como usted habrá notado, está presente en casi todas las medicinas contra el resfriado que se despachan sin prescripción: como un líquido rojo o en una cápsula roja; y se pone más por costumbre que por necesidad. El colorante amarillo #5 tiene el color del limón; el amarillo #6 es anaranjado. Aunque el enlace azo conjugado es el principal cromóforo responsable de la absorción de la luz visible por esas moléculas, los sustituyentes afectan las longitudes de onda que se absorben y, en último término, al color. El rojo #40, el amarillo #5 y el amarillo #6 son sales sódicas de ácidos sulfónicos, que les confieren la solubilidad en agua que necesitan para ser eficaces como colorantes de alimentos.

Los nombres oficiales de estos colorantes son FD&C Rojo #40, FD&C Amarillo No. 5 y FD&C Amarillo No. 6, donde FD&C quiere decir "Food, Drug and Cosmetic" (alimentos, fármacos y cosméticos); éste es el nombre legal con el que se reglamentan esos colorantes y se aprueban sus fines.

22.19 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LAS AMINAS

Infrarrojo: Las absorciones de interés en los espectros de IR de las aminas son las asociadas con las vibraciones N—H. Las alquil y arilaminas primarias tienen dos bandas, en el intervalo de 3 000 a 3 500 cm^{-1}, debidos al alargamiento simétrico y antisimétrico de N—H.



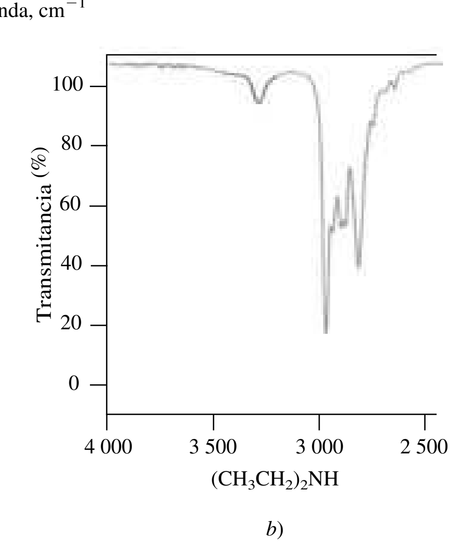


FIGURA 22.7 Partes de los espectros de IR de *a*) butilamina y *b*) dietilamina. Las aminas primarias muestran dos bandas, debidas al alargamiento de N—H, en la región de 3 300 a 3 350 cm^{-1}, mientras que las aminas secundarias sólo tienen una.

Alargamiento simétrico de N—H en una amina primaria R—N(H)(H)   R—N(H)(H) Alargamiento antisimétrico de N—H en una amina primaria

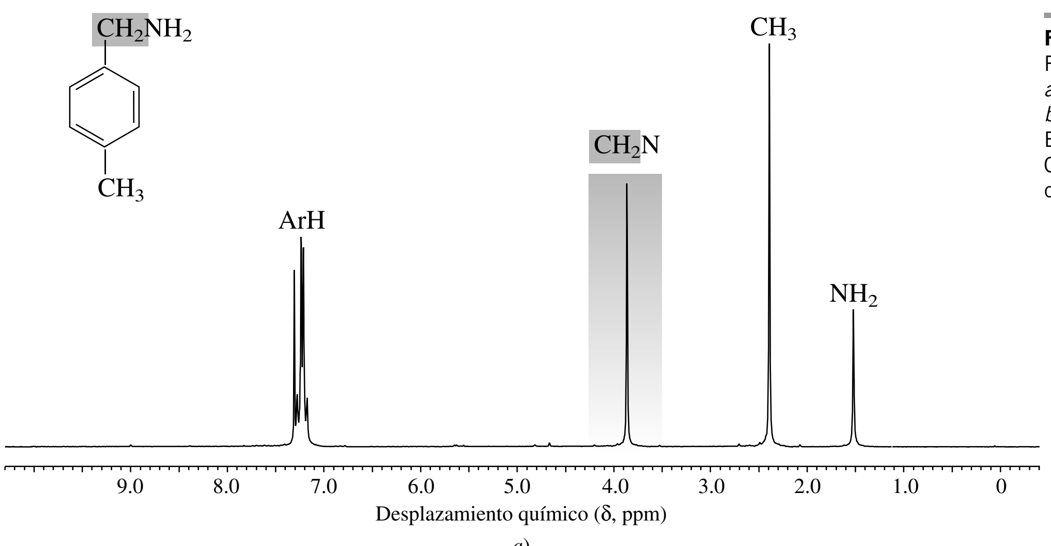
Estas dos vibraciones se ven con claridad a 3 270 y 3 380 cm^{-1} en el espectro de IR de la butilamina, que se muestra en la figura 22.7*a*. Las aminas secundarias, como la dietilamina, de la figura 22.7*b*, sólo tienen una banda, debido al alargamiento N—H, a 3 280 cm^{-1}. Naturalmente, las aminas terciarias son transparentes en esa región, porque no tienen enlaces N—H.

RMN de ^{1}H: Las características de los espectros de resonancia magnética nuclear de las aminas se pueden ilustrar comparando el de la 4-metilbencilamina (figura 22.8*a*) con el del alcohol 4-metilbencílico (figura 22.8*b*). El nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, por lo que protege a los grupos vecinos, en mayor grado. El grupo metileno bencílico, unido al nitrógeno en la 4-metilbencilamina, aparece a campo mayor (δ 3.8) que el metileno bencílico del alcohol 4-metilbencílico (δ 4.6). Los protones del N—H están algo más protegidos que los protones del O—H de un alcohol. En la 4-metilbencilamina, los protones del grupo amino corresponden a la señal en δ 1.5, mientras que la señal de protón del hidroxilo, del alcohol 4-metilbencílico, se encuentra en δ 2.1. Los desplazamientos químicos de los protones del grupo amino, y de los protones del hidroxilo, son variables y sensibles al disolvente, a la concentración y a la temperatura.

RMN de ^{13}C: Del mismo modo, los carbonos unidos al nitrógeno están más protegidos que los unidos al oxígeno, lo que se observa al comparar los desplazamientos químicos de ^{13}C en la metilamina y el metanol.

δ 26.9 CH_3NH_2 — Metilamina   δ 48.0 CH_3OH — Metanol

UV-VIS: En ausencia de otro cromóforo, el espectro UV-VIS de una alquilamina no es muy informativo. La absorción de máxima longitud de onda implica la promoción de uno de los electrones no compartidos del nitrógeno hasta un orbital σ* antienlazante ($n \rightarrow \sigma^*$) con una $\lambda_{máx}$ en la relativamente inaccesible región cercana a 200 nm. En las arilaminas, la interacción del par solitario del nitrógeno con el sistema electrónico π, del anillo, desplaza las absorciones del anillo hacia mayores longitudes de onda. Si se fija el par solitario por protonación, se hace que el espectro UV-VIS del ion anilinio se parezca al del benceno.



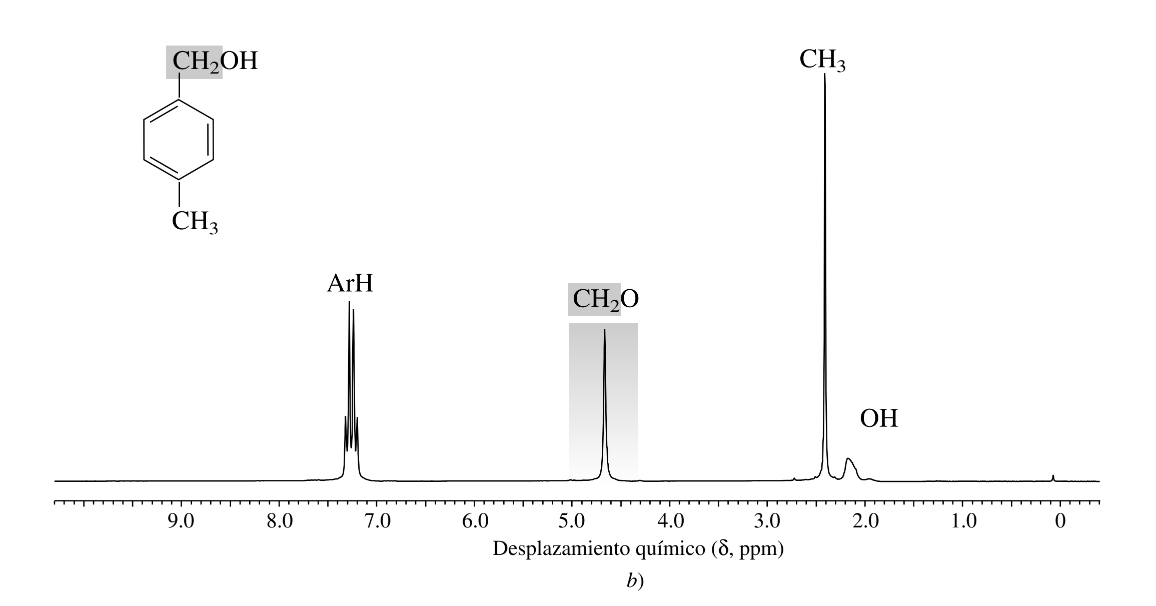


FIGURA 22.8 Espectros de RMN de ^1H a 200 MHz de *a*) 4-metilbencilamina y *b*) alcohol 4-metilbencílico. El singulete correspondiente a CH_2N en *a*) está más protegido que el debido a CH_2O en *b*).

(C₆H₅–X)		***X***	**$\lambda_{máx}$ (*nm*)**
	Benceno	H	204, 256
	Anilina	NH_2	230, 280
	Ion anilinio	NH_3^+	203, 254

Espectrometría de masas: Varias propiedades hacen que las aminas se puedan identificar con facilidad mediante la espectrometría de masas.

En primer lugar, el pico del ion molecular M^+ para todos los compuestos que sólo contienen carbono, hidrógeno y oxígeno, tiene un valor par de *m*/*z*. La presencia de un átomo de nitrógeno en la molécula requiere que el valor *m*/*z* del ion molecular sea impar. Un número impar de nitrógenos corresponde a un valor impar del peso molecular; una cantidad par de nitrógenos corresponde a un peso molecular par.

Recuerde la "regla del nitrógeno" de la sección 13.23.

En segundo lugar, el nitrógeno es excepcionalmente bueno como estabilizador de carbocationes adyacentes. El patrón de fragmentación que muestran los espectros de masas de las

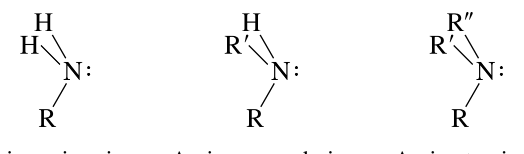
aminas está dominado por la separación de los grupos del átomo de carbono unido al nitrógeno, como ilustran los datos para el siguiente par de aminas isómeras constitucionales:

$$\underset{N,N\text{-Dimetil-1-butanamina}}{(CH_3)_2\ddot{N}CH_2CH_2CH_2CH_3} \xrightarrow{e^-} \underset{M^+ \ (m/z\ 101)}{(CH_3)_2\overset{+\cdot}{N}-CH_2-CH_2CH_2CH_3} \longrightarrow \underset{\substack{(m/z\ 58)\\(\text{pico más intenso})}}{(CH_3)_2\overset{+}{N}{=}CH_2} + \cdot CH_2CH_2CH_3$$

$$\underset{N,3\text{-Dimetil-1-butanamina}}{CH_3\ddot{N}HCH_2CH_2CH(CH_3)_2} \xrightarrow{e^-} \underset{M^+ \ (m/z\ 101)}{CH_3\overset{+\cdot}{N}H-CH_2-CH_2CH(CH_3)_2} \longrightarrow \underset{\substack{(m/z\ 44)\\(\text{pico más intenso})}}{CH_3\overset{+}{N}H{=}CH_2} + \cdot CH_2CH(CH_3)_2$$

22.20 RESUMEN

Sección 22.1 Las alquilaminas son compuestos del tipo que muestra la figura, donde R, R′ y R″ son grupos alquilo. Uno o más de esos grupos es arilo en las arilaminas.



Hay dos formas de dar nombre a las alquilaminas. En una se agrega la terminación *amina* al nombre del grupo alquilo. En la otra, se aplican los principios de la nomenclatura sustitutiva, y se reemplaza la terminación *-o* del nombre de un alcano por *-amina*, y se usan localizadores adecuados para identificar la posición del grupo amino. Las arilaminas se nombran como derivadas de la anilina.

Sección 22.2 El par de electrones no compartido del nitrógeno tiene la mayor importancia para comprender la estructura y las propiedades de las aminas. Las alquilaminas tienen un arreglo piramidal de los enlaces del nitrógeno, que tiene el par electrónico no compartido en un orbital híbrido sp^3. La geometría de las arilaminas en el nitrógeno es algo más plana, y el par de electrones no compartido está deslocalizado en el sistema π del anillo. La deslocalización atrae al par electrónico con más fuerza en las arilaminas que en las alquilaminas. Las arilaminas son menos básicas y menos nucleofílicas que las alquilaminas.

Sección 22.3 Las aminas son menos polares que los alcoholes. Los puentes de hidrógeno de las aminas son más débiles que en los alcoholes, porque el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno. Las aminas tienen puntos de ebullición más bajos que los de alcoholes, pero más altos que los de alcanos. Las aminas primarias tienen puntos de ebullición más altos que las aminas secundarias isoméricas; las aminas terciarias, que no pueden formar puentes de hidrógeno intermoleculares, tienen los puntos de ebullición más bajos. Las aminas son similares a los alcoholes en su solubilidad en agua.

Sección 22.4 La basicidad de las aminas se expresa convenientemente en función de la pK_a de sus ácidos conjugados.

$$\underset{\substack{\text{Ácido conjugado}\\\text{de la amina}}}{R_3\overset{+}{N}-H} + :\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons \underset{\text{Amina}}{R_3N:} + H-\overset{+}{\ddot{O}}H_2$$

La base más fuerte se asocia con el ácido conjugado más débil. Mientras mayor sea el valor de pK_a del ácido conjugado, la base es más fuerte. Los valores de pK_a de

los ácidos conjugados de las alquilaminas están en el intervalo de 9 a 11. Las arilaminas son bases mucho más débiles que las alquilaminas. Los valores de pK_a de los ácidos conjugados de las arilaminas suelen ser de 3 a 5. Los grupos que retiran electrones con mucha fuerza pueden disminuir aún más la basicidad de las arilaminas.

C_6H_5—CH_2NH_2

Bencilamina
(alquilamina: pK_a del ácido conjugado = 9.3)

C_6H_5—$NHCH_3$

N-Metilanilina
(arilamina: pK_a del ácido conjugado = 3.2)

Sección 22.5 Las sales cuaternarias de amonio son compuestos del tipo $R_4N^+ X^-$, y se aplican en una técnica llamada **catálisis de transferencia de fase**. Una pequeña cantidad de una sal cuaternaria de amonio favorece la transferencia de un anión, desde una solución acuosa, donde está muy solvatado, hacia un disolvente orgánico, donde está mucho menos solvatado y es mucho más reactivo.

Secciones 22.6 a 22.10 En la tabla 22.5 se resumen los métodos de preparación de las aminas.

TABLA 22.5 Preparación de las aminas

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Métodos de alquilación	
Alquilación del amoniaco (sección 22.7) El amoniaco puede comportarse como nucleófilo frente a los halogenuros de alquilo primarios y algunos secundarios, para formar alquilaminas primarias. Los rendimientos tienden a ser modestos, porque la amina primaria en sí es nucleófila, y sufre alquilación. La alquilación del amoniaco puede formar una mezcla de una amina primaria, una amina secundaria, una amina terciaria y una sal cuaternaria de amonio.	$RX + 2NH_3 \longrightarrow RNH_2 + NH_4X$ Halogenuro de alquilo; Amoniaco; Alquilamina; Halogenuro de amonio $C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow{NH_3\ (8\ mol)} C_6H_5CH_2NH_2 + (C_6H_5CH_2)_2NH$ Cloruro de bencilo (1 mol); Bencilamina (53%); Dibencilamina (39%)
Alquilación de la ftalimida. La síntesis de Gabriel (sección 22.8) La sal de potasio de la ftalimida reacciona con halogenuros de alquilo para formar los derivados *N*-alquilftalimida. La hidrólisis o hidrazinólisis de este derivado forma una alquilamina primaria.	RX + ftalimida–N^-K^+ ⟶ ftalimida–NR Halogenuro de alquilo; *N*-Potasioftalimida; *N*-Alquilftalimida ftalimida–NR + H_2NNH_2 ⟶ RNH_2 + ftalhidrazida (NH–NH) *N*-Alquilftalimida; Hidrazina; Amina primaria; Ftalhidrazida $CH_3CH{=}CHCH_2Cl \xrightarrow[2.\ H_2NNH_2,\ etanol]{1.\ N\text{-potasioftalimida, DMF}} CH_3CH{=}CHCH_2NH_2$ 1-Cloro-2-buteno; 2-Buten-1-amina (95%)

(*continúa*)

TABLA 22.5 Preparación de las aminas (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios | **Ecuación general y ejemplo específico**

Métodos de reducción

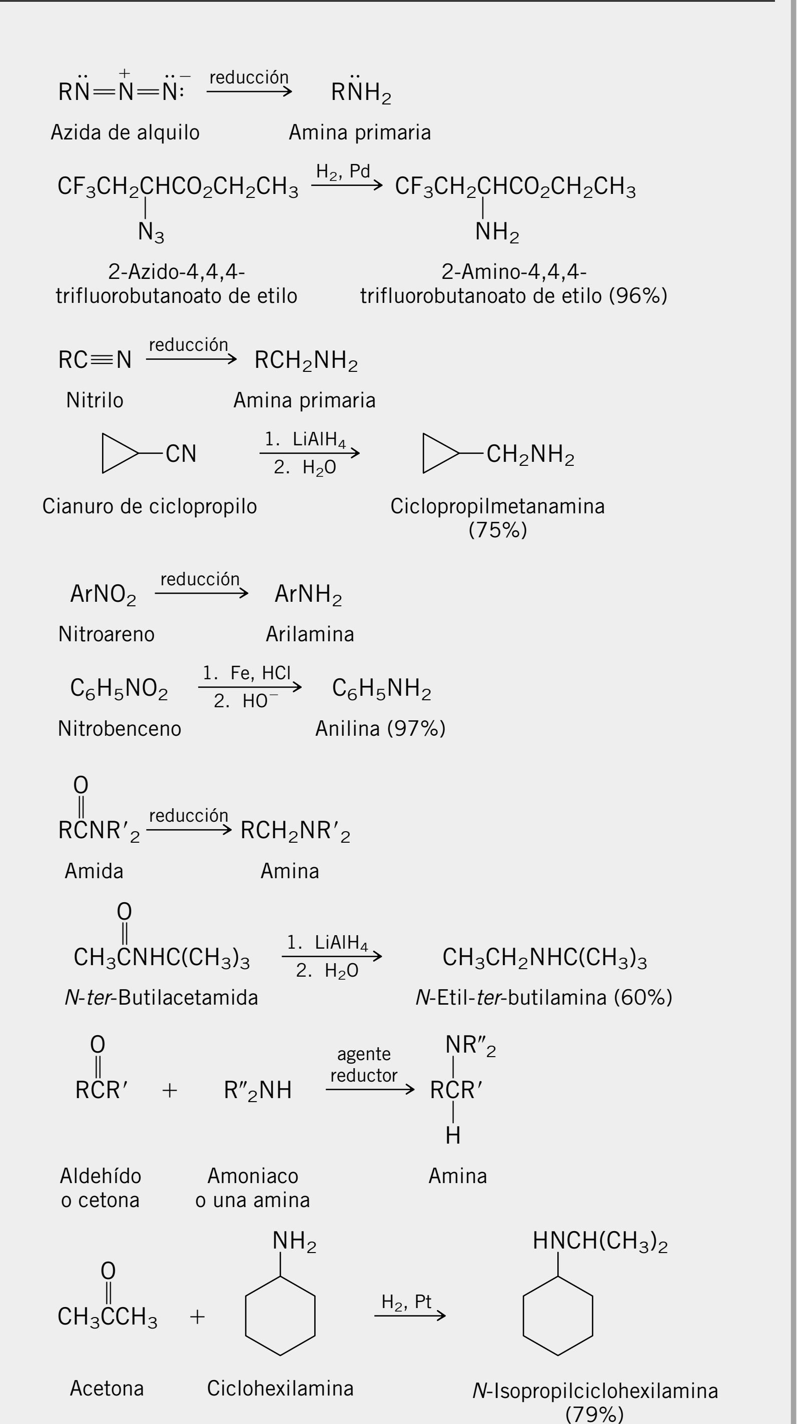
Reducción de azidas de alquilo (sección 22.9) Las azidas de alquilo, preparadas por la sustitución nucleofílica de un ion azida, en halogenuros de alquilo primarios o secundarios, se reducen a alquilaminas primarias con hidruro de litio y aluminio, o por hidrogenación catalítica.

Reducción de nitrilos (sección 22.9) Los nitrilos se reducen a aminas primarias, con hidruro de litio y aluminio, o por hidrogenación catalítica.

Reducción de compuestos nitroarilo (sección 22.9) Es el método normal de preparación de una arilamina, por nitración de un anillo aromático seguida por reducción del grupo nitro. Entre los agentes reductores típicos están el hierro o el estaño en ácido clorhídrico, o la hidrogenación catalítica.

Reducción de amidas (sección 22.9) El hidruro de litio y aluminio reduce al grupo carbonilo de una amida y forma un grupo metileno. Se pueden preparar aminas primarias, secundarias o terciarias con una adecuada selección de la amida inicial. R y R' pueden ser alquilo o arilo.

Aminación reductora (sección 22.10) La reacción del amoniaco o de una amina con un aldehído o una cetona, en presencia de un agente reductor, es un método efectivo de preparación de aminas primarias, secundarias o terciarias. El agente reductor puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, o cianoborohidruro de sodio. R, R′ y R″ pueden ser alquilo o arilo.



Secciones 22.11 a 22.18 Las reacciones de las aminas se resumen en las tablas 22.6 y 22.7.

Sección 22.19 La frecuencia de alargamiento N—H de las aminas primarias y secundarias aparece, en el infrarrojo, en los 3 000 a 3 500 cm^{-1}. En los espectros de RMN de las aminas, los protones y los carbonos del tipo H—C—N están más protegidos que los del tipo H—C—O.

H_3C—C_6H_4—CH_2—NH_2 (H: δ 3.8; C: δ 47) H_3C—C_6H_4—CH_2—OH (H: δ 4.6; C: δ 65)

Las aminas tienen pesos moleculares impares, lo que ayuda a identificarlas por espectrometría de masas. La fragmentación tiende a estar controlada por un catión estabilizado por el nitrógeno.

$$-\overset{+\cdot}{N}-C-C- \longrightarrow \overset{+}{N}{=}C + \cdot C-$$

TABLA 22.6 Reacciones de aminas que se describen en este capítulo

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Alquilación (sección 22.12) Las aminas se comportan como nucleófilos frente a los halogenuros de alquilo. Las aminas primarias forman aminas secundarias; las aminas secundarias forman aminas terciarias, y las aminas terciarias forman sales cuaternarias de amonio.	$R\ddot{N}H_2 \xrightarrow{R'CH_2X} R\ddot{N}HCH_2R'$ (Amina primaria → Amina secundaria) $\xrightarrow{R'CH_2X} R\ddot{N}(CH_2R')_2$ (Amina terciaria) $\xrightarrow{R'CH_2X} R\overset{+}{N}(CH_2R')_3\ X^-$ (Sal cuaternaria de amonio) 2-Clorometilpiridina (CH_2Cl) + Pirrolidina (HN) $\xrightarrow{calor}$ 2-(Pirrolidinilmetil)piridina (CH_2—N) (93%)
Eliminación de Hofmann (sección 22.13) Los hidróxidos cuaternarios de amonio sufren eliminación al calentarlos. Es una eliminación anti, de tipo E2. La regioselectividad de la eliminación de Hofmann es opuesta a la de la regla de Zaitsev y forma el alqueno menos sustituido.	$RCH_2CHR'(\overset{+}{N}(CH_3)_3)\ HO^- \xrightarrow{calor} RCH{=}CHR' + :N(CH_3)_3 + H_2O$ Hidróxido de alquiltrimetilamonio → Alqueno + Trimetilamina + Agua Hidróxido de cicloheptiltrimetilamonio ($\overset{+}{N}(CH_3)_3\ HO^-$) $\xrightarrow{calor}$ Ciclohepteno (87%)

(*continúa*)

TABLA 22.6 Reacciones de aminas que se describen en este capítulo (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Sustitución electrofílica aromática (sección 22.14) Las arilaminas son muy reactivas hacia la sustitución electrofílica aromática. Se acostumbra protegerlas en forma de sus derivados *N*-acilo, antes de hacer la nitración, cloración, bromación, sulfonación o reacciones de Friedel-Crafts en el anillo.	ArH (Arilamina) + E^+ (Electrófilo) ⟶ ArE (Producto de la sustitución electrofílica aromática) + H^+ (Protón) *p*-Nitroanilina $\xrightarrow[\text{ácido acético}]{2Br_2}$ 2,6-Dibromo-4-nitroanilina (95%)
Nitrosación (sección 22.15) La nitrosación de las aminas se efectúa al agregar nitrito de sodio a una solución que contenga una amina y un ácido. Las *aminas primarias* forman sales de alquildiazonio, y son muy inestables, formando productos derivados del carbocatión. Las sales de arildiazonio son intermediarios muy útiles en síntesis. Sus reacciones se describen en la tabla 22.7.	RNH_2 (Amina primaria) $\xrightarrow[H_3O^+]{NaNO_2}$ $R\overset{+}{N}{\equiv}N:$ (Ion diazonio) *m*-Nitroanilina $\xrightarrow[H_2O,\ 0\ a\ 5°C]{NaNO_2,\ H_2SO_4}$ Hidrógeno sulfato de *m*-nitrobencenodiazonio (HSO_4^-)
Las *alquilaminas secundarias* y las *arilaminas secundarias* forman *N*-nitrosoaminas.	R_2NH (Amina secundaria) $\xrightarrow[H_3O^+]{NaNO_2}$ $R_2N{-}N{=}O$ (*N*-Nitrosoamina) 2,6-Dimetilpiperidina $\xrightarrow[H_2O]{NaNO_2,\ HCl}$ 2,6-Dimetil-*N*-nitrosopiperidina (72%)
Las *alquilaminas terciarias* no muestran reacciones químicas útiles al nitrosarlas. Las *arilaminas terciarias* sufren la nitrosación del anillo por sustitución electrofílica aromática.	$(CH_3)_2N{-}C_6H_5$ (*N*,*N*-Dimetilanilina) $\xrightarrow[H_2O]{NaNO_2,\ HCl}$ $(CH_3)_2N{-}C_6H_4{-}N{=}O$ (*N*,*N*-Dimetil-4-nitrosoanilina, 80 a 89%)

TABLA 22.7 Transformaciones útiles en síntesis, que implican iones arildiazonio

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Preparación de fenoles Al calentar su solución ácida acuosa, una sal de diazonio se convierte en un fenol. Es el método más general para la síntesis de fenoles.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O,\ calor]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O} ArOH$ Arilamina primaria → Fenol *m*-Nitroanilina $\xrightarrow[2.\ H_2O,\ calor]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$ *m*-Nitrofenol (81 a 86%)
Preparación de fluoruros de arilo La adición de ácido fluorobórico a una solución de una sal de diazonio causa la precipitación de un fluoroborato de arildiazonio. Cuando se calienta este fluoroborato de arildiazonio, ya seco, se forma un fluoruro de arilo. Es la reacción de Schiemann, y es el método más general para preparar fluoruros de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ HBF_4]{1.\ NaNO_2,\ H_3O^+} Ar\overset{+}{N}{\equiv}N:\ \overset{-}{B}F_4 \xrightarrow{calor} ArF$ Arilamina primaria → Fluoroborato de arildiazonio → Fluoruro de arilo *m*-Toluidina $\xrightarrow[2.\ HBF_4]{1.\ NaNO_2,\ HCl,\ H_2O}$ Fluoroborato de *m*-metilbencenodiazonio (76 a 84%) Fluoroborato de *m*-metilbencenodiazonio $\xrightarrow{calor}$ *m*-Fluorotolueno (89%)
Preparación de yoduros de arilo Las sales de arildiazonio reaccionan con yoduro de sodio o de potasio, para formar yoduros de arilo. Es el método más general de síntesis de yoduros de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ NaI\ o\ KI]{1.\ NaNO_2,\ H_3O^+} ArI$ Arilamina primaria → Yoduro de arilo 2,6-Dibromo-4-nitroanilina $\xrightarrow[2.\ NaI]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$ 1,3-Dibromo-2-yodo-5-nitrobenceno (84 a 88%)

(*continúa*)

TABLA 22.7 Transformaciones útiles en síntesis, que implican iones arildiazonio (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Preparación de cloruros de arilo En la reacción de Sandmeyer se trata una solución que contenga una sal de arildiazonio con cloruro de cobre(I) para formar un cloruro de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ CuCl]{1.\ NaNO_2,\ HCl,\ H_2O} ArCl$ Arilamina primaria → Cloruro de arilo o-Toluidina (1. $NaNO_2$, HCl, H_2O; 2. CuCl) → *o*-Clorotolueno (74 a 79%)
Preparación de bromuros de arilo La reacción de Sandmeyer con bromuro de cobre(I) es aplicable a la conversión de arilaminas primarias en bromuros de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ CuBr]{1.\ NaNO_2,\ HBr,\ H_2O} ArBr$ Arilamina primaria → Bromuro de arilo *m*-Bromoanilina (1. $NaNO_2$, HBr, H_2O; 2. CuBr) → *m*-Dibromobenceno (80 a 87%)
Preparación de nitrilos de arilo El cianuro de cobre(I) convierte las sales de arildiazonio en nitrilos de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ CuCN]{1.\ NaNO_2,\ H_2O} ArCN$ Arilamina primaria → Arilnitrilo *o*-Nitroanilina (1. $NaNO_2$, HCl, H_2O; 2. CuCN) → *o*-Nitrobenzonitrilo (87%)
Desaminación reductora de las arilaminas primarias El sustituyente amino de una arilamina puede sustituirse por hidrógeno, tratando su sal de diazonio con etanol, o con ácido hipofosforoso.	$ArNH_2 \xrightarrow[2.\ CH_3CH_2OH\ or\ H_3PO_2]{1.\ NaNO_2,\ H_3O^+} ArH$ Arilamina primaria → Areno 4-Metil-2-nitroanilina (1. $NaNO_2$, HCl, H_2O; 2. H_3PO_2) → *m*-Nitrotolueno (80%)

PROBLEMAS

22.23 Escriba fórmulas estructurales, o construya modelos moleculares, de todas las aminas que tengan la fórmula molecular $C_4H_{11}N$. Asigne a cada una un nombre aceptable e indique si es primaria, secundaria o terciaria.

22.24 Escriba una fórmula estructural para cada uno de los compuestos siguientes:

a) 2-Etil-1-butanamina
b) *N*-Etil-1-butanamina
c) Dibencilamina
d) Tribencilamina
e) Hidróxido de tetraetilamonio
f) *N*-Alilciclohexilamina
g) *N*-Alilpiperidina
h) 2-Aminopropanoato de bencilo
i) 4-(*N*,*N*-Dimetilamino)ciclohexanona
j) 2,2-Dimetil-1,3-propanodiamina

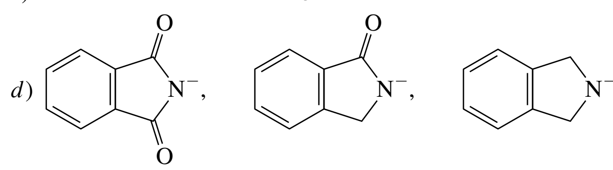
22.25 Muchos compuestos nitrogenados de origen natural, y muchos fármacos que contienen nitrógeno, se conocen más con sus nombres comunes que con los sistemáticos. A continuación se presentan unos cuantos. Escriba una fórmula estructural de cada uno.

a) *trans*-2-Fenilciclopropilamina, mejor conocida como *tranilcipromine*; fármaco antidepresivo
b) *N*-Bencil-*N*-metil-2-propinilamina, mejor conocida como *pargilina*; fármaco para tratamiento de la presión sanguínea alta
c) 1-Fenil-2-propanamina, mejor conocida como *anfetamina*; un estimulante
d) 1-(*m*-Hidroxifenil)-2-(metilamino)etanol, mejor conocido como *fenilefrina*; es un descongestivo nasal

22.26 *a*) Escriba las estructuras, o construya modelos moleculares, y asigne un nombre aceptable para todos los isómeros con fórmula molecular C_7H_9N, que contengan un anillo de benceno.
b) ¿Cuál de esos isómeros es la base más fuerte?
c) ¿Cuál de esos isómeros, si es que lo hay, produce una *N*-nitrosoamina al tratarlo con nitrito de sodio y ácido clorhídrico?
d) ¿Cuál de esos isómeros, si es que lo hay, sufre nitrosación en el anillo bencénico al tratarlo con nitrito de sodio y ácido clorhídrico?

22.27 Ordene los compuestos o aniones siguientes de cada grupo por basicidad decreciente.

a) H_3C^-, H_2N^-, HO^-, F^-
b) H_2O, NH_3, HO^-, H_2N^-
c) HO^-, H_2N^-, $:\bar{C}{\equiv}N:$, NO_3^-
d)



22.28 Arregle los miembros de cada grupo por basicidad decreciente.

a) Amoniaco, anilina, metilamina
b) Acetanilida, anilina, *N*-metilanilina
c) 2,4-Dicloroanilina, 2,4-dimetilanilina, 2,4-dinitroanilina
d) 3,4-Dicloroanilina, 4-cloro-2-nitroanilina, 4-cloro-3-nitroanilina
e) Dimetilamina, difenilamina, *N*-metilanilina

22.29 La *fisostigmina*, alcaloide obtenido de una planta de África Occidental, se usa en el tratamiento del glaucoma. Al tratar la fisostigmina con yoduro de metilo se obtiene una sal cuaternaria de amonio. ¿Cuál es la estructura de esta sal?

CH_3 CH_3 N N $OCNHCH_3$ O

Fisostigmina

22.30 Describa procedimientos para preparar cada uno de los compuestos siguientes, usando etanol como fuente de todos los átomos de carbono. Una vez preparado un compuesto, no será necesario repetir esta síntesis en una parte posterior de este problema.

a) Etilamina
b) *N*-Etilacetamida
c) Dietilamina
d) *N*,*N*-Dietilacetamida
e) Trietilamina
f) Bromuro de tetraetilamonio

22.31 Indique, con la secuencia adecuada de ecuaciones, cómo se realizaría cada una de las transformaciones siguientes:

a) 1-Butanol a 1-pentanamina
b) Cloruro de *ter*-butilo a 2,2-dimetil-1-propanamina
c) Ciclohexanol a *N*-metilciclohexilamina
d) Alcohol isopropílico a 1-amino-2-metil-2-propanol
e) Alcohol isopropílico a 1-amino-2-propanol
f) Alcohol isopropílico a 1-(*N*,*N*-dimetilamino)-2-propanol
g) O O C_6H_5 CH_3 a N $C_6H_5CHCH_3$

22.32 Cada uno de los dihaloalcanos siguientes forma una *N*-(haloalquil)ftalimida al reaccionar con un equivalente de la sal de potasio de la ftalimida. Escriba la estructura del derivado de la ftalimida que se forma en cada caso, y explique las bases de la respuesta.

a) FCH_2CH_2Br
b) $BrCH_2CH_2CH_2CHCH_3$ (con Br en el CH)
c) $BrCH_2CCH_2CH_2Br$ (con dos CH_3 en el C central)

22.33 Escriba la estructura del producto que se espera se forme cuando reacciona la bencilamina con cada uno de los reactivos siguientes:

a) Bromuro de hidrógeno
b) Ácido sulfúrico
c) Ácido acético
d) Cloruro de acetilo
e) Anhídrido acético
f) Acetona
g) Acetona e hidrógeno (catalizador de Ni)
h) Óxido de etileno
i) 1,2-Epoxipropano
j) Yoduro de metilo en exceso
k) Nitrito de sodio en ácido clorhídrico diluido

22.34 Escriba la estructura del producto que se forma al reaccionar anilina con cada una de las siguientes sustancias:

a) Bromuro de hidrógeno

b) Yoduro de metilo en exceso

c) Acetaldehído

d) Acetaldehído e hidrógeno (catalizador de níquel)

e) Anhídrido acético

f) Cloruro de benzoílo

g) Nitrito de sodio, ácido sulfúrico acuoso, 0 a 5°C

h) El producto de la parte *g*), calentado en ácido acuoso

i) El producto de la parte *g*), tratado con cloruro de cobre(I)

j) El producto de la parte *g*), tratado con bromuro de cobre(I)

k) El producto de la parte *g*), tratado con cianuro de cobre(I)

l) El producto de la parte *g*), tratado con ácido hipofosforoso

m) El producto de la parte *g*), tratado con yoduro de potasio

n) El producto de la parte *g*), tratado con ácido fluorobórico y después calentado

o) El producto de la parte *g*), tratado con fenol

p) El producto de la parte *g*), tratado con *N*,*N*-dimetilanilina

22.35 Escriba la estructura del producto que se forma al reaccionar la acetanilida con cada una de las sustancias siguientes:

a) Hidruro de litio y aluminio

b) Ácido nítrico y ácido sulfúrico

c) Trióxido de azufre y ácido sulfúrico

d) Bromo en ácido acético

e) Cloruro de *ter*-butilo, cloruro de aluminio

f) Cloruro de acetilo, cloruro de aluminio

g) Ácido clorhídrico 6 M, reflujo

h) Hidróxido de sodio acuoso, reflujo

22.36 Identifique los productos orgánicos principales de cada una de las reacciones siguientes:

a) Ciclohexanona + ciclohexilamina $\xrightarrow{H_2,\ Ni}$

b) (bicyclic amide) $C(=O)NCH_2CH_3$ $\xrightarrow[2.\ H_2O,\ HO^-]{1.\ LiAlH_4}$

c) $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH$ $\xrightarrow[2.\ (CH_3)_2NH\ (exceso)]{1.\ cloruro\ de\ p\text{-}toluenosulfonilo,\ piridina}$

d) $(CH_3)_2CHNH_2$ + (2,5-dimetoxifenil, CH_3O / OCH_3)$-CH-CH_2$ (epóxido, O) $\longrightarrow$

e) $(C_6H_5CH_2)_2NH$ + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Cl$ $\xrightarrow[THF]{trietilamina}$

f) H_3C–(ciclohexano)–$C(H_3C)(CH_3)\overset{+}{N}(CH_3)_3$ HO^- $\xrightarrow{calor}$

g) $(CH_3)_2CHNHCH(CH_3)_2$ $\xrightarrow[HCl,\ H_2O]{NaNO_2}$

22.37 Cada una de las siguientes reacciones ha aparecido en publicaciones químicas, y tiene buenos rendimientos. Identifique el producto orgánico principal de cada reacción.

a) 1,2-Dietil-4-nitrobenceno $\xrightarrow[\text{etanol}]{H_2,\ Pt}$

b) 1,3-Dimetil-2-nitrobenceno $\xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ SnCl_2,\ HCl}$

c) El producto de la parte *b*) + $ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \longrightarrow$

d) El producto de la parte *c*) + $(CH_3CH_2)_2NH \longrightarrow$

e) El producto de la parte *d*) + $HCl \longrightarrow$

f) $C_6H_5NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4}$

g) Anilina + heptanal $\xrightarrow{H_2,\ Ni}$

h) Acetanilida + $ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \xrightarrow{AlCl_3}$

i) Br—C_6H_4—C_6H_4—NO_2 $\xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ Fe,\ HCl}$

j) El producto de la parte *i*) $\xrightarrow[2.\ H_2O,\ \text{calor}]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$

k) 2,6-Dinitroanilina $\xrightarrow[2.\ CuCl]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$

l) *m*-Bromoanilina $\xrightarrow[2.\ CuBr]{1.\ NaNO_2,\ HBr,\ H_2O}$

m) *o*-Nitroanilina $\xrightarrow[2.\ CuCN]{1.\ NaNO_2,\ HCl,\ H_2O}$

n) 2,6-Diyodo-4-nitroanilina $\xrightarrow[2.\ KI]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$

o) $:N\equiv\overset{+}{N}$—C_6H_4—C_6H_4—$\overset{+}{N}\equiv N:$ $2\overset{-}{B}F_4$ $\xrightarrow{\text{calor}}$

p) 2,4,6-Trinitroanilina $\xrightarrow[H_2O,\ H_3PO_2]{NaNO_2,\ H_2SO_4}$

q) Ácido 2-amino-5-yodobenzoico $\xrightarrow[2.\ CH_3CH_2OH]{1.\ NaNO_2,\ HCl,\ H_2O}$

r) Anilina $\xrightarrow[2.\ 2,3,6\text{-trimetilfenol}]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O}$

s) $(CH_3)_2N$—C_6H_4—CH_3 (*meta*) $\xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ NaNO_2,\ HCl,\ H_2O}$

22.38 Proporcione una explicación razonable para cada una de las observaciones siguientes:

a) La 4-metilpiperidina tiene un punto de ebullición más alto que la *N*-metilpiperidina.

HN⟨ring⟩—CH_3 CH_3N⟨ring⟩

4-Metilpiperidina (p. eb. 129°C) *N*-Metilpiperidina (p. eb. 106°C)

b) Se forman dos sales de amonio cuaternario isoméricas, en cantidades comparables, cuando se trata 4-*ter*-butil-*N*-metilpiperidina con cloruro de bencilo. (*Pista*: Será de utilidad hacer un modelo molecular.)

CH_3N⟨ring⟩—$C(CH_3)_3$

4-*ter*-Butil-*N*-metilpiperidina

c) Cuando el hidróxido de tetrametilamonio se calienta a 130°C se forma trimetilamina y etanol.

d) El producto principal que se forma al tratar la 1-propanamina con nitrito de sodio en ácido clorhídrico diluido es metanol.

22.39 Escriba las estructuras, incluyendo la estereoquímica, de los compuestos A a C.

(*S*)-2-Octanol + H_3C—⟨benceno⟩—SO_2Cl $\xrightarrow{\text{piridina}}$ Compuesto A

Compuesto A $\xrightarrow{NaN_3,\ \text{metanol-agua}}$ Compuesto B

Compuesto B $\xrightarrow{1.\ LiAlH_4;\ 2.\ H_2O}$ Compuesto C

22.40 Describa síntesis eficientes para cada uno de los compuestos siguientes a partir de los materiales indicados. También puede usarse cualquier reactivo orgánico o inorgánico necesario.

a) 3,3-Dimetil-1-butanamina a partir de 1-bromo-2,2-dimetilpropano.

b) $H_2C{=}CH(CH_2)_8CH_2$—N⟨pirrolidina⟩ a partir de ácido 10-undecanoico y pirrolidina

c) ⟨ciclopentano con NH_2 y C_6H_5O⟩ a partir de ⟨ciclopentano con C_6H_5O y OH⟩

d) $C_6H_5CH_2N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ a partir de $C_6H_5CH_2NHCH_3$ y $BrCH_2CH_2CH_2CN$

e) NC—⟨benceno⟩—$CH_2N(CH_3)_2$ a partir de NC—⟨benceno⟩—CH_3

22.41 Cada uno de los compuestos siguientes se ha preparado a partir de la *p*-nitroanilina. Describa una serie razonable de pasos para llegar a ellos.

a) *p*-Nitrobenzonitrilo

b) 3,4,5-Tricloroanilina

c) 1,3-Dibromo-5-nitrobenceno

d) 3,5-Dibromoanilina

e) *p*-Acetamidofenol (*acetaminofén*)

22.42 Cada uno de los compuestos siguientes ha sido preparado a partir de la *o*-anisidina (*o*-metoxianilina). Describa una serie de pasos para llegar a ellos.

a) *o*-Bromoanisol
b) *o*-Fluoroanisol
c) 3-Fluoro-4-metoxiacetofenona
d) 3-Fluoro-4-metoxibenzonitrilo
e) 3-Fluoro-4-metoxifenol

22.43 *a*) Describa una síntesis del siguiente compuesto partiendo de nitrobenceno, alcohol *p*-nitrobencílico y todos los reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios.

$C_6H_5-N=CH-C_6H_4-NO_2$

b) ¿Cómo se modificaría la síntesis si se tuviera que partir de *p*-nitrotolueno y no de alcohol *p*-nitrobencílico?

22.44 Diseñe síntesis para cada uno de los compuestos siguientes, partiendo de la sustancia indicada y de todos los reactivos necesarios, orgánicos e inorgánicos.

a) Ácido *p*-aminobenzoico a partir de *p*-metilanilina

b) $p\text{-}FC_6H_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ a partir de benceno

c) 1-Bromo-2-fluoro-3,5-dimetilbenceno a partir de *m*-xileno

d) (1-bromo-4-fluoro-2-metilnaftaleno: Br, CH_3, F) a partir de (1-amino-2-metil-4-nitronaftaleno: NH_2, CH_3, NO_2)

e) $o\text{-}BrC_6H_4C(CH_3)_3$ a partir de $p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_3$

f) $m\text{-}ClC_6H_4C(CH_3)_3$ a partir de $p\text{-}O_2NC_6H_4C(CH_3)_3$

g) 1-Bromo-3,5-dietilbenceno a partir de *m*-dietilbenceno

h) (benceno con CF_3, I, Br) a partir de (benceno con CF_3, $NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, Br, H_2N)

i) (dibenzazepina con NH, CH_3O, CH_3O) a partir de (bifenilo con $CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$, CH_3O, CH_3O, O_2N)

22.45 El amoniaco y las aminas se adicionan de forma conjugada a compuestos carbonílicos α,β-insaturados (sección 18.12). Con base en esta información, pronostique cuál será el producto orgánico principal de las reacciones siguientes:

a) $(CH_3)_2C{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + NH_3 \longrightarrow$

b) (ciclohex-2-enona)$=O$ + HN(piperidina) $\longrightarrow$

c) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{=}CHC_6H_5$ + HN(morfolina)O ⟶

d) 3-[(CH$_2$)$_3$CH(NH$_2$)(CH$_2$)$_4$CH$_3$]ciclohex-2-enona $\xrightarrow{\text{espontánea}}$ $C_{15}H_{27}NO$

22.46 Se prepararon varios compuestos orgánicos del tipo representado por el compuesto A, para su evaluación como potenciales fármacos analgésicos. Su preparación se describe en esquema retrosintético, como sigue:

Compuesto A (piperidina 4-R′, N-R) ⟹ tetrahidropiridina 4-R′, N-R ⟹ 4-piperidona N-R ⟹ $RN(CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3)_2$ ⟹ RNH_2 + $H_2C{=}CHCO_2CH_2CH_3$

Con base en este análisis retrosintético, diseñe una síntesis de 4-fenil-*N*-metilpiperidina (compuesto A, donde R = CH_3, R′ = C_6H_5). Presente la respuesta como una serie de ecuaciones que muestren todos los reactivos necesarios, y los intermediarios que se aíslan.

22.47 La *mescalina*, amina alucinógena que se obtiene del peyote, se ha sintetizado en dos pasos a partir del bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo. El primer paso es una sustitución nucleofílica por cianuro de sodio. El segundo paso es una reducción con hidruro de litio y aluminio. ¿Cuál es la estructura de la mescalina?

22.48 La *metanfetamina* es una de las principales drogas callejeras. Una de sus síntesis implica aminación reductora de la bencil metil cetona con metilamina. ¿Cuál es la estructura de la metanfetamina?

22.49 Los compuestos A y B son aminas isómeras de fórmula molecular $C_8H_{11}N$. Identifique cada isómero con base en los espectros de RMN de ^1H de la figura 22.9.

22.50 El espectro de RMN de ^{13}C de la figura 22.10, ¿corresponde al del 1-amino-2-metil-2-propanol, o al 2-amino-2-metil-1-propanol? ¿Se podría preparar este compuesto por la reacción de un epóxido con amoniaco?

Compuesto A
$C_8H_{11}N$

5 1 2 3

4.0 3.8

1.6 1.4 1.2 1.0

10.0 9.0 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 0.0
Desplazamiento químico (δ, ppm)
a)

Compuesto B
$C_8H_{11}N$

5 2 2 2

3.1 3.0 2.9 2.8 2.7

10.0 9.0 8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 1.0 0.0
Desplazamiento químico (δ, ppm)
b)

FIGURA 22.9 Espectros de RMN de ^{1}H de *a*) el compuesto A y *b*) el compuesto B, a 200 MHz (problema 22.49).

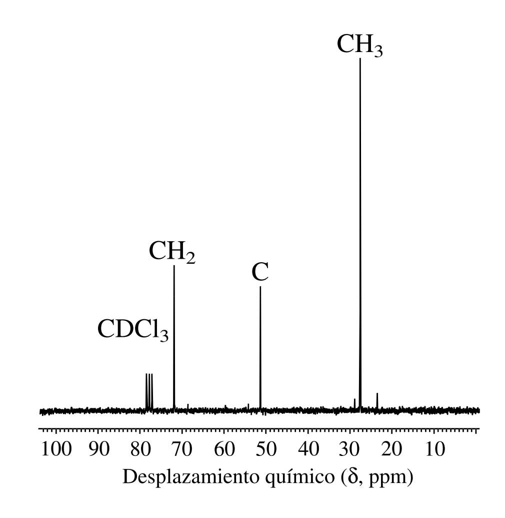
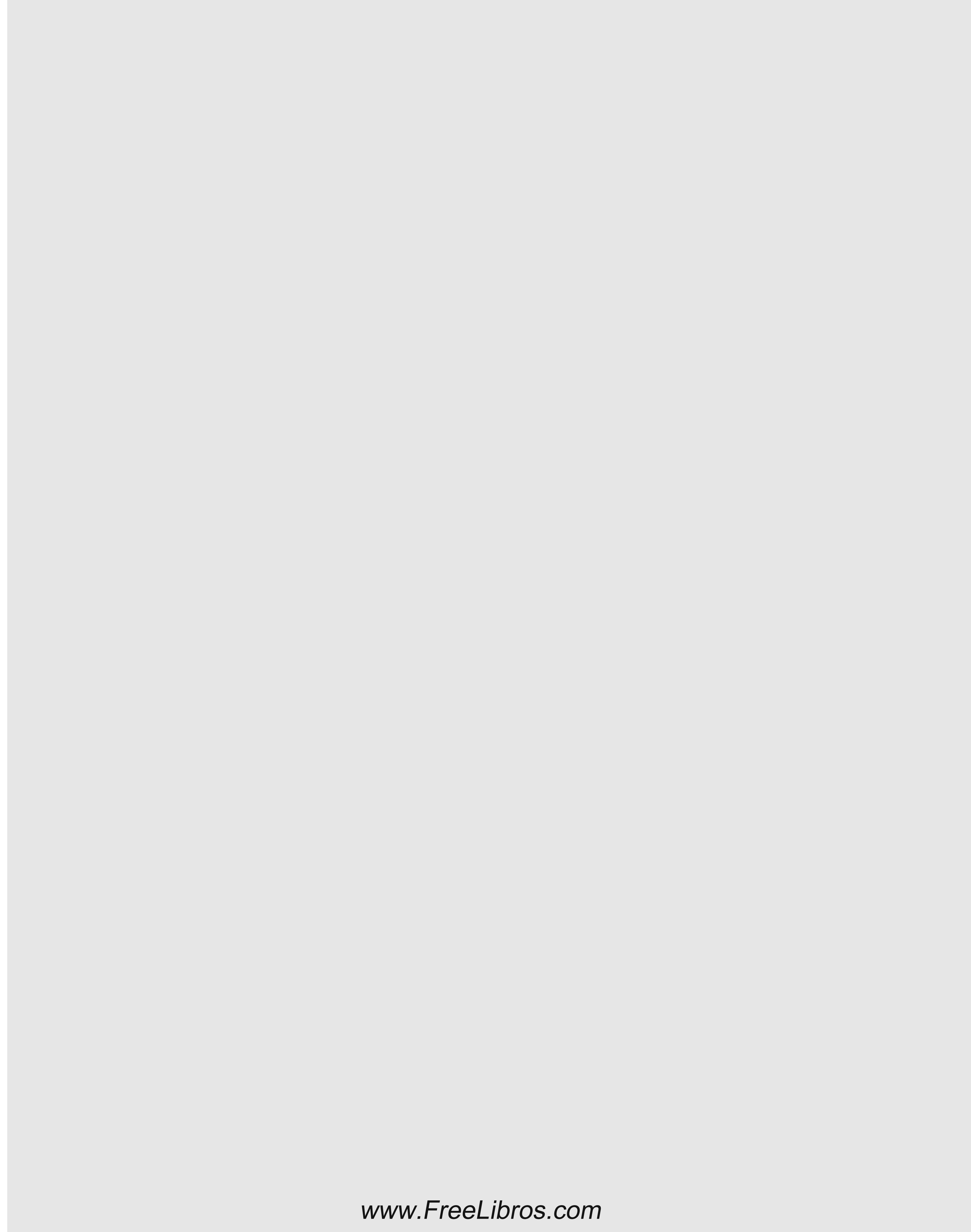
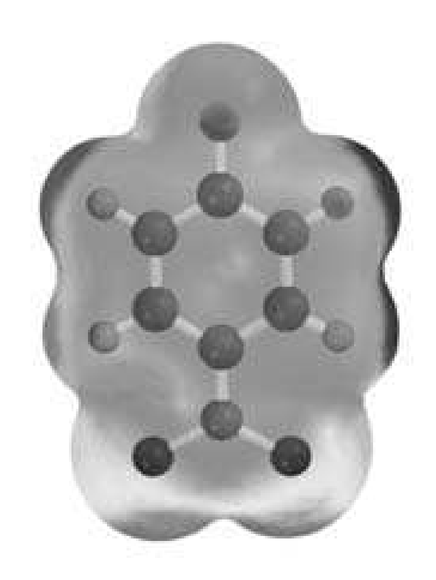


FIGURA 22.10 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto que se describe en el problema 22.50.





Halogenuros de arilo

Esbozo del capítulo

23.1 ENLACE EN LOS HALOGENUROS DE ARILO 979
23.2 FUENTES DE HALOGENUROS DE ARILO 980
23.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS HALOGENUROS DE ARILO 980
23.4 REACCIONES DE LOS HALOGENUROS DE ARILO: REPASO Y PERSPECTIVA 982
23.5 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN HALOGENUROS DE ARILO NITROSUSTITUIDOS 983
23.6 EL MECANISMO DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA 985
23.7 REACCIONES RELACIONADAS CON LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA 988
23.8 EL MECANISMO DE ELIMINACIÓN-ADICIÓN EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA: EL BENCINO . . . 989
23.9 REACCIONES DE DIELS-ALDER DEL BENCINO 994
23.10 *m*-BENCINO Y *p*-BENCINO 994
23.11 RESUMEN 996
PROBLEMAS 997

CAPÍTULO 23

Mecanismos

23.1 Sustitución nucleofílica aromática del *p*-fluoronitrobenceno por el mecanismo de adición-eliminación 986

23.2 Sustitución nucleofílica aromática del clorobenceno por el mecanismo de eliminación-adición (bencino) 991

El valor de los *halogenuros de alquilo* como materias primas para la preparación de una diversidad de grupos funcionales orgánicos ya se ha indicado muchas veces. En las descripciones anteriores se observó que los *halogenuros de arilo* son mucho menos reactivos que los halogenuros de alquilo en reacciones que implican la ruptura del enlace carbono-halógeno. En este capítulo usted aprenderá que los halogenuros de arilo pueden tener sus propias formas de reactividad química, y que esas reacciones son novedosas, útiles e interesantes desde el punto de vista del mecanismo.

23.1 ENLACE EN LOS HALOGENUROS DE ARILO

Los halogenuros de arilo son compuestos en los que un sustituyente halógeno está unido directamente a un anillo aromático. Entre los halogenuros de arilo representativos se incluyen:

F, Cl, NO_2, Br, I, CH_2OH

Fluorobenceno 1-Cloro-2-nitrobenceno 1-Bromonaftaleno Alcohol *p*-yodobencílico

TABLA 23.1 Energías de disociación del enlace carbono-hidrógeno y carbono-cloro de algunos compuestos

Compuesto	Hibridación del carbono al que está unido X	Energía de enlace, kJ/mol (kcal/mol)	
		X = H	X = Cl
CH_3CH_2X	*sp*^{3}	410 (98)	339 (81)
$H_2C{=}CHX$	*sp*^{2}	452 (108)	368 (88)
C_6H_5—X (benceno—X)	*sp*^{2}	469 (112)	406 (97)

Los compuestos orgánicos que contienen halógenos que no están unidos directamente con un anillo aromático, aunque lo tengan, no son halogenuros de arilo. Por ejemplo, el cloruro de bencilo ($C_6H_5CH_2Cl$) no es un halogenuro de arilo.

Los enlaces carbono-halógeno de los halogenuros de arilo son más cortos y al mismo tiempo más fuertes que los de los halogenuros de alquilo. En esto, como en su comportamiento químico, se parecen más a los halogenuros de vinilo que a los halogenuros de alquilo. Al parecer, un efecto de la hibridación es el responsable porque, como indican los datos de la tabla 23.1, se observan características parecidas tanto en los enlaces carbono-hidrógeno como en los enlaces carbono-halógeno. Un aumento de carácter *s* del carbono, de 25% (hibridación *sp*^{3}) a 33.3% (hibridación *sp*^{2}) aumenta la tendencia a atraer electrones, y fortalece el enlace.

PROBLEMA 23.1

Considere todos los isómeros del C_7H_7Cl que contienen un anillo de benceno y escriba la estructura del que tiene el enlace carbono-cloro más débil, de acuerdo con su energía de disociación de enlace.

La fuerza de los enlaces carbono-halógeno hace que los halogenuros de arilo reaccionen con mucha lentitud en reacciones en las que la ruptura de esos enlaces determina la velocidad, como, por ejemplo, en la sustitución nucleofílica. Más adelante en este capítulo se estudiarán ejemplos de esas reacciones, que sí se efectúan a velocidades razonables, pero que siguen mecanismos bastante distintos de las clásicas rutas S_N1 y S_N2.

23.2 FUENTES DE HALOGENUROS DE ARILO

Los dos métodos principales para preparar halogenuros de arilo, halogenación de arenos por sustitución electrofílica aromática y a través de las sales de arildiazonio, se describieron antes y se repasan en la tabla 23.2. Hay varios halogenuros de arilo de origen natural, algunos de ellos se muestran en la figura 23.1.

23.3 PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS HALOGENUROS DE ARILO

Los puntos de fusión y los puntos de ebullición de algunos halogenuros de arilo representativos se muestran en el apéndice 1.

Los halogenuros de arilo se parecen a los halogenuros de alquilo en muchas de sus propiedades físicas. Todos son prácticamente insolubles en agua, y la mayoría son más densos que ella.

TABLA 23.2 Resumen de reacciones de formación de halogenuros de arilo descritas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Halogenación de arenos (sección 12.5) Los cloruros y los bromuros de arilo se preparan fácilmente por sustitución electrofílica aromática. La reacción se limita a la cloración y la bromación. Es difícil controlar la fluoración y la yodación es demasiado lenta para tener utilidad.	$ArH + X_2 \xrightarrow{\text{Fe o } FeX_3} ArX + HX$ Areno, Halógeno, Halogenuro de arilo, Halogenuro de hidrógeno $O_2N{-}C_6H_5 + Br_2 \xrightarrow{Fe}$ $O_2N{-}C_6H_4{-}Br$ Nitrobenceno, Bromo, *m*-Bromonitrobenceno (85%)
Reacción de Sandmeyer (sección 22.17) La diazoación de una arilamina primaria, seguida por tratamiento de la sal de diazonio con bromuro de cobre(I) o cloruro de cobre(I) forma el bromuro o cloruro de arilo correspondiente.	$ArNH_2 \xrightarrow[\text{2. CuX}]{\text{1. } NaNO_2,\ H_3O^+} ArX$ Arilamina primaria → Halogenuro de arilo 1-Amino-8-cloronaftaleno $\xrightarrow[\text{2. CuBr}]{\text{1. } NaNO_2,\ HBr}$ 1-Bromo-8-cloronaftaleno (62%)
Reacción de Schiemann (sección 22.17) La diazoación de una arilamina seguida por tratamiento con ácido fluorobórico forma una sal de fluoroborato de arildiazonio. Si se calienta la sal, se convierte en un fluoruro de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[\text{2. } HBF_4]{\text{1. } NaNO_2,\ H_3O^+} Ar\overset{+}{N}{\equiv}N\colon\ \overset{-}{B}F_4 \xrightarrow{\text{calor}} ArF$ Arilamina primaria, Fluoroborato de arildiazonio, Fluoruro de arilo $C_6H_5NH_2 \xrightarrow[\text{2. } HBF_4\text{; 3. calor}]{\text{1. } NaNO_2,\ H_2O,\ HCl} C_6H_5F$ Anilina → Fluorobenceno (51 a 57%)
Reacción de sales de arildiazonio con ion yoduro (sección 22.17) Al agregar yoduro de potasio a una solución de un ion arildiazonio se produce la formación de un yoduro de arilo.	$ArNH_2 \xrightarrow[\text{2. KI}]{\text{1. } NaNO_2,\ H_3O^+} ArI$ Arilamina primaria → Yoduro de arilo $C_6H_5NH_2 \xrightarrow[\text{2. KI}]{\text{1. } NaNO_2,\ HCl,\ H_2O} C_6H_5I$ Anilina → Yodobenceno (74 a 76%)

Los halogenuros de arilo son moléculas polares, pero menos polares que los halogenuros de alquilo.

Clorociclohexano
μ 2.2 D

Clorobenceno
μ 1.7 D

Debido a que el carbono tiene hibridación sp^2 en el clorobenceno, es más electronegativo que el carbono con hibridación sp^3 del clorohiclohexano. En consecuencia, el alejamiento de la densidad electrónica del carbono, debido al cloro, es menos pronunciado en los halogenuros de arilo que en los halogenuros de alquilo, y el momento dipolar molecular es menor.

FIGURA 23.1 Algunos halogenuros de arilo de origen natural.

2,6-Dicloro-3,5-dimetoxitolueno: compuesto fungicida aislado de los lirios.

Dibromoíndigo: componente principal de un colorante llamado púrpura de Tiro, aislado de una especie de caracol del Mediterráneo, muy valioso para los antiguos por su vívido color.

Clorotetraciclina: un antibiótico.

Tiroxina: una hormona de la glándula tiroides; el enantiómero (*S*) es un fármaco muy utilizado para aumentar la tasa metabólica.

23.4 REACCIONES DE LOS HALOGENUROS DE ARILO: REPASO Y PERSPECTIVA

En la tabla 23.3 se resumen las reacciones de los halogenuros de arilo con las que se han encontrado hasta ahora.

Es de notar que en la tabla 23.3 no haya sustituciones nucleofílicas. Hasta ahora no se han visto reacciones de sustitución nucleofílica de halogenuros de arilo en este libro. Por ejemplo, el clorobenceno es en esencia inerte frente al hidróxido de sodio a temperatura ambiente.

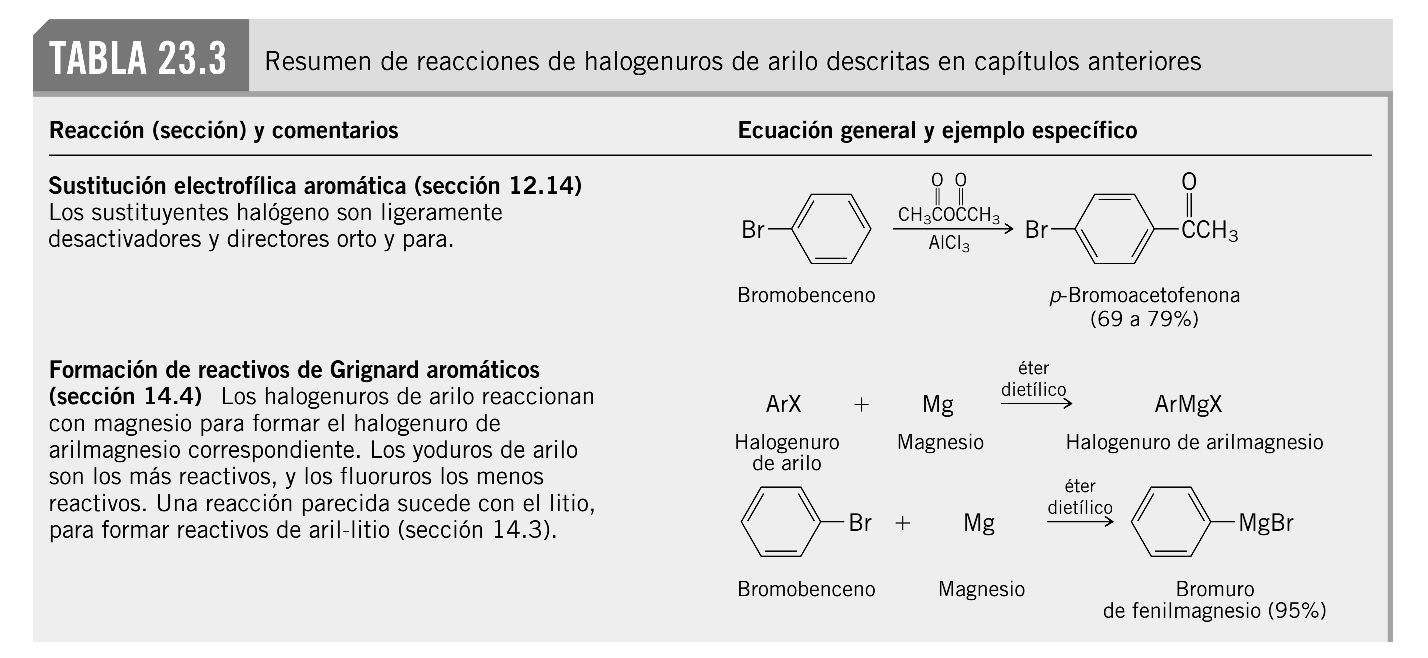
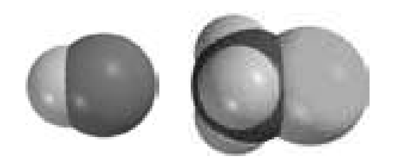


TABLA 23.3 Resumen de reacciones de halogenuros de arilo descritas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ecuación general y ejemplo específico
Sustitución electrofílica aromática (sección 12.14) Los sustituyentes halógeno son ligeramente desactivadores y directores orto y para.	Bromobenceno $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCCH_3}$ *p*-Bromoacetofenona (69 a 79%)
Formación de reactivos de Grignard aromáticos (sección 14.4) Los halogenuros de arilo reaccionan con magnesio para formar el halogenuro de arilmagnesio correspondiente. Los yoduros de arilo son los más reactivos, y los fluoruros los menos reactivos. Una reacción parecida sucede con el litio, para formar reactivos de aril-litio (sección 14.3).	$ArX + Mg \xrightarrow{\text{éter dietílico}} ArMgX$ (Halogenuro de arilo + Magnesio → Halogenuro de arilmagnesio) Bromobenceno + Magnesio $\xrightarrow{\text{éter dietílico}}$ Bromuro de fenilmagnesio (95%)

a) Ion hidróxido + clorometano



b) Ion hidróxido + clorobenceno

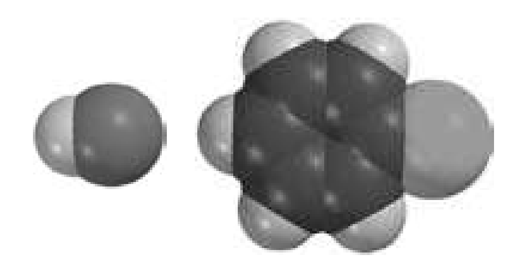


FIGURA 23.2 Sustitución nucleofílica con inversión de configuración, es bloqueada por el anillo de benceno de un halogenuro de arilo. *a*) *Halogenuro de alquilo:* el nuevo enlace se forma por el ataque del nucleófilo en el carbono, desde el lado opuesto al enlace con el grupo saliente. Se observa la inversión de la configuración. *b*) *Halogenuro de arilo:* el anillo aromático bloquea el acercamiento del nucleófilo al carbono por el lado opuesto al enlace con el grupo saliente. Es imposible la inversión de la configuración.

Para que se efectúe la sustitución nucleofílica a una velocidad razonable se requieren temperaturas de reacción de más de 300°C.

$$C_6H_5\text{-}Cl \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. NaOH, } H_2O\text{, 370°C}} C_6H_5\text{-}OH$$

Clorobenceno — Fenol (97%)

El mecanismo de esta reacción se describe en la sección 23.8.

Los halogenuros de arilo son mucho menos reactivos que los halogenuros de alquilo en reacciones de sustitución nucleofílica. Los enlaces carbono-halógeno de los halogenuros de arilo son demasiado fuertes, y los cationes arilo tienen energía demasiado grande para permitir que estos halogenuros se ionicen con facilidad en procesos del tipo S_N1. Además, como se muestra en la figura 23.2, no se puede obtener la geometría óptima del estado de transición que se requiere en los procesos S_N2. El ataque nucleofílico desde el lado contrario al enlace carbono-halógeno está bloqueado con el anillo aromático.

23.5 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA EN HALOGENUROS DE ARILO NITROSUSTITUIDOS

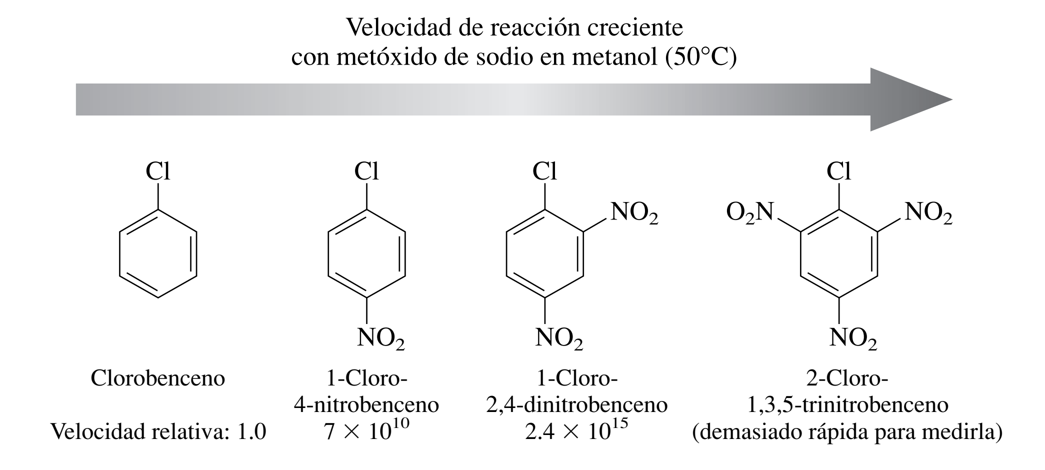
Un grupo de halogenuros de arilo que sufre con facilidad la sustitución nucleofílica está formado por los que tienen un grupo nitro orto o para respecto al halógeno.

$$p\text{-}Cl\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + NaOCH_3 \xrightarrow[\text{85°C}]{CH_3OH} p\text{-}CH_3O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + NaCl$$

p-Cloronitrobenceno — Metóxido de sodio — *p*-Nitroanisol (92%) — Cloruro de sodio

Un grupo *orto*-nitro ejerce un efecto activador importante. El *m*-cloronitrobenceno, aunque es mucho más reactivo que el mismo clorobenceno, es miles de veces menos reactivo que el *o*- o el *p*-cloronitrobenceno.

El efecto de los sustituyentes *o*- y *p*-nitro es acumulativo, como demuestran los siguientes datos de velocidad:



Los halogenuros de arilo que tienen grupos *o*- o *p*-nitro (o ambos) son lo suficientemente reactivos para experimentar sustitución nucleofílica, aun con nucleófilos neutros como el amoniaco.

1-Cloro-2,4-dinitrobenceno $\xrightarrow[170°C]{NH_3}$ 2,4-Dinitroanilina (68 a 76%)

PROBLEMA 23.2

Escriba la estructura del producto que se espera de la reacción entre el 1-cloro-2,4-dinitrobenceno y cada uno de los siguientes reactivos:

a) CH_3CH_2ONa

b) $C_6H_5CH_2SNa$

c) CH_3NH_2

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El etóxido de sodio es una fuente del nucleófilo $CH_3CH_2O^-$, que desplaza al cloruro del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno.

1-Cloro-2,4-dinitrobenceno + $CH_3CH_2O^-$ (Anión etóxido) $\longrightarrow$ 1-Etoxi-2,4-dinitrobenceno (OCH_2CH_3) + Cl^-

En contraste con la sustitución nucleofílica en los halogenuros de alquilo, donde los *fluoruros de alquilo* son extremadamente inertes, los *fluoruros de arilo* sufren sustitución nucleofílica con facilidad cuando el anillo tiene un grupo *o*- o *p*-nitro.

$$p\text{-}FC_6H_4NO_2 + KOCH_3 \xrightarrow[85°C]{CH_3OH} p\text{-}CH_3OC_6H_4NO_2 + KF$$

p-Fluoronitrobenceno | Metóxido de potasio | *p*-Nitroanisol (93%) | Fluoruro de potasio

El compuesto 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno es extremadamente reactivo hacia la sustitución nucleofílica aromática, y fue usado por Frederick Sanger en una forma ingeniosa (sección 27.11) para determinar la estructura de la insulina.

En realidad, el orden de reactividad del grupo saliente para la sustitución nucleofílica aromática, es el inverso al que se observa en la sustitución alifática. *El fluoruro es el grupo saliente más reactivo en la sustitución nucleofílica aromática; el yoduro es el menos reactivo.*

($p\text{-}XC_6H_4NO_2$)

Reactividad relativa hacia el metóxido de sodio en metanol (50°C):

X = F	312.0
X = Cl	1.0
X = Br	0.8
X = I	0.4

Los estudios cinéticos de estas reacciones indican que siguen una ley de velocidad de segundo orden:

$$\text{Velocidad} = k[\text{Halogenuro de arilo}][\text{Nucleófilo}]$$

La cinética de segundo orden suele interpretarse en términos de un paso bimolecular que determina la velocidad. Entonces, en este caso se busca un mecanismo en el que tanto el halogenuro de arilo como el nucleófilo intervienen en el paso más lento. Ese mecanismo se describirá en la sección siguiente.

23.6 EL MECANISMO DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

El mecanismo de aceptación general para la sustitución nucleofílica aromática en los halogenuros de arilo con sustituyentes nitro, que se ilustra en la reacción del *p*-fluoronitrobenceno con metóxido de sodio, se describe en el mecanismo 23.1. Es un **mecanismo de adición-eliminación** en dos etapas, en el que la adición del nucleófilo al halogenuro de arilo es seguida por la eliminación del grupo saliente, el halogenuro. El mecanismo es consistente con las siguientes observaciones experimentales:

A este mecanismo se le llama a veces S_NAr (*sustitución nucleofílica aromática*).

1. *Cinética:* Como lo requiere la cinética de segundo orden, el paso determinante de la velocidad (paso 1) implica tanto al halogenuro de arilo como al nucleófilo.
2. *Efecto acelerador de la velocidad del grupo nitro:* El paso de adición nucleofílica es el que determina la velocidad, debido a que se debe sacrificar el carácter aromático del anillo para formar el anión ciclohexadienilo intermediario. Sólo cuando ese intermediario aniónico está estabilizado por la presencia de un sustituyente que atrae electrones con mucha fuerza, en posición orto o para respecto al grupo saliente, la energía de activación para su formación será lo suficientemente baja como para mostrar una velocidad de reacción razonable. Se puede ilustrar la estabilización que produce un grupo *p*-nitro

MECANISMO 23.1 Sustitución nucleofílica aromática del *p*-fluoronitrobenceno por el mecanismo de adición-eliminación

Reacción general:

p-Fluoronitrobenceno + $NaOCH_3$ (Metóxido de sodio) ⟶ *p*-Nitroanisol + NaF (Fluoruro de sodio)

Paso 1: Etapa de adición. El nucleófilo, en este caso el ion metóxido, se adiciona al átomo de carbono que tiene el grupo saliente, para formar un anión ciclohexadienilo intermediario.

p-Fluoronitrobenceno + Ion metóxido $\xrightarrow{\text{lenta}}$ Anión ciclohexadienilo intermediario

Paso 2: Etapa de eliminación. La pérdida del ion halogenuro del ciclohexadienilo intermediario restablece la aromaticidad del anillo, y forma el producto de la sustitución nucleofílica aromática.

Anión ciclohexadienilo intermediario $\xrightarrow{\text{rápida}}$ *p*-Nitroanisol + Ion fluoruro

examinando las estructuras de resonancia para el anión ciclohexadienilo que se forma a partir del metóxido y el *p*-fluoronitrobenceno:

Estructura de resonancia más estable; la carga negativa está en el oxígeno

PROBLEMA 23.3

Escriba la estructura de resonancia más estable para el anión ciclohexadienilo que se forma en la reacción del ion metóxido con el *o*-fluoronitrobenceno.

El *m*-fluoronitrobenceno reacciona con el metóxido de sodio 10^5 veces más lento que sus isómeros orto o para. De acuerdo con la descripción de resonancia, no es posible la conjugación directa del carbono con carga negativa, con el grupo nitro, en el anión ciclohexadienilo intermediario, a partir del *m*-fluoronitrobenceno; la menor velocidad de reacción refleja la menor estabilización que alcanza este intermediario.

(La carga negativa se restringe al carbono en todas las formas de resonancia)

PROBLEMA 23.4

La reacción de 1,2,3-tribromo-5-nitrobenceno con etóxido de sodio en etanol formó un solo producto, $C_8C_7Br_2NO_3$, con rendimiento cuantitativo. Sugiera una estructura razonable para este compuesto.

3. *Efectos del grupo saliente:* Como los fluoruros de arilo tienen el enlace carbono-halógeno más fuerte y reaccionan con más rapidez, el paso determinante de la velocidad no puede implicar la ruptura del enlace carbono-halógeno. De acuerdo con el mecanismo 23.1, el enlace carbono-halógeno se rompe en el paso rápido de eliminación que sigue al paso de la adición, el cual determina la velocidad. La reactividad excepcionalmente alta de los fluoruros de arilo se debe a que el flúor es el más electronegativo de los halógenos, y su mayor capacidad de atraer a los electrones aumenta la velocidad de formación del anión ciclohexadienilo intermediario en el primer paso del mecanismo.

es más estable que

El flúor estabiliza al anión ciclohexadienilo al retirar electrones.

El cloro es menos electronegativo que el flúor, y no estabiliza mucho al anión ciclohexadienilo.

Antes de terminar esta descripción del mecanismo, se debe mencionar que el de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica aromática ilustra un principio que es importante recordar. Las palabras *activación* y *desactivación*, aplicadas a los efectos de los sustituyentes en la química orgánica, solas no tienen significado. Cuando se dice que un grupo es activador o desactivador se debe especificar el tipo de reacción que se está examinando. Un grupo nitro

es un sustituyente fuertemente *desactivador* en la sustitución *electrofílica* aromática, donde desestabiliza en forma marcada el catión ciclohexadienilo intermediario, que es clave:

NO_2 · E^+ · H — muy lenta → NO_2 · + · E · H — $-H^+$ rápida → NO_2 · E

Nitrobenceno y un electrófilo

Catión ciclohexadienilo intermediario; el grupo nitro es desestabilizador

Producto de sustitución electrofílica aromática

Un grupo nitro es un sustituyente fuertemente *activador* en la sustitución *nucleofílica* aromática, donde estabiliza al anión ciclohexadienilo intermediario, que es clave:

NO_2 · X · $:Y^-$ — adición lenta → NO_2 · − · Y · X — eliminación rápida → NO_2 · Y + $:X^-$

o-Halonitrobenceno (X = F, Cl, Br, o I) y un nucleófilo

Anión ciclohexadienilo intermediario; el grupo nitro es estabilizador

Producto de la sustitución nucleofílica aromática

Un grupo nitro se comporta de la misma forma en ambas reacciones: atrae electrones. La reacción se retarda cuando los electrones pasan del anillo aromático a la especie atacante (sustitución electrofílica aromática). La reacción se facilita cuando los electrones pasan de la especie atacante al anillo aromático (sustitución nucleofílica aromática). Si tiene en cuenta la relación entre la reactividad y los efectos del sustituyente, usted entenderá con mayor claridad la forma en que suceden las reacciones químicas.

23.7 REACCIONES RELACIONADAS CON LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

Los tipos más comunes de halogenuros de arilo en las sustituciones nucleofílicas aromáticas son los que tienen sustituyentes *o*- o *p*-nitro. Entre otras clases de halogenuros de arilo reactivos, hay algunos que merecen atención especial. En una de esas clases se incluyen los compuestos aromáticos fluorados, como el hexafluorobenceno, que sufre la sustitución de uno de sus fluoros al reaccionar con nucleófilos, como el metóxido de sodio.

F F F F F F — $NaOCH_3$, CH_3OH, 65°C → F F F OCH_3 F F

Hexafluorobenceno

2,3,4,5,6-Pentafluoroanisol (72%)

En este caso, los efectos combinados de atracción electrónica, debidos a los seis sustituyentes flúor, son los que estabilizan el anión ciclohexadienilo intermediario y permiten que la reacción se efectúe con tanta facilidad.

PROBLEMA 23.5

Escriba las ecuaciones que describan el mecanismo de adición-eliminación para la reacción del hexafluorobenceno con metóxido de sodio, donde se vea con claridad la estructura del intermediario que determina la velocidad.

Con frecuencia, los halogenuros derivados de ciertos compuestos heterocíclicos aromáticos son bastante reactivos hacia los nucleófilos. Por ejemplo, la 2-cloropiridina reacciona con metóxido de sodio alrededor de 230 millones de veces más rápido que el clorobenceno a 50°C.

$\xrightarrow[CH_3OH]{NaOCH_3}$ pasando por

2-Cloropiridina 2-Metoxipiridina Intermediario aniónico

De nuevo, la rapidez de la reacción se atribuye a la estabilidad del intermediario formado en el paso de la adición. A diferencia del clorobenceno, en el que la carga negativa del intermediario debe llevarla el carbono, el intermediario aniónico en el caso de la 2-cloropiridina tiene su carga negativa en el nitrógeno. Como éste es más electronegativo que el carbono, el intermediario es más estable y se forma con más rapidez que el del clorobenceno.

PROBLEMA 23.6

Dé una explicación de por qué la 4-cloropiridina es más reactiva frente a los nucleófilos que la 3-cloropiridina.

La reactividad de las 2-cloropiridinas y los compuestos análogos puede aumentarse con la presencia de grupos que retiren electrones con fuerza. En el ejemplo siguiente, el cloro, el grupo saliente, se activa hacia la sustitución nucleofílica aromática, debido a los dos nitrógenos del anillo y a que es orto respecto al grupo ciano, que atrae electrones. La sustitución con amoniaco se efectúa a 0°C, para formar el producto con 96% de rendimiento.

$\xrightarrow[0°C]{NH_3}$

4-Cloro-5-ciano-2-(tioetil)pirimidina 4-Amino-5-ciano-2-(tioetil)pirimidina (96%)

PROBLEMA 23.7

Escriba estructuras que contribuyan a la resonancia, para indicar cómo se comparte la carga negativa en la reacción anterior entre tres átomos del anillo y el nitrógeno del grupo ciano. Una de las formas contribuyentes, para que usted comience, es la siguiente:

$\longleftrightarrow$

Las bases muy fuertes pueden favorecer la sustitución nucleofílica aromática mediante un mecanismo distinto del que se está describiendo. Este otro mecanismo, que se describirá en las secciones siguientes, le sorprenderá.

23.8 EL MECANISMO DE ELIMINACIÓN-ADICIÓN EN LA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA: EL BENCINO

Las bases muy fuertes, como la amida de sodio o de potasio, reaccionan fácilmente con los halogenuros de arilo, incluso con los que no tienen sustituyentes que retiran electrones, y forman los productos correspondientes a la sustitución nucleofílica del halogenuro por la base.

Al comparar el valor de pK_a del amoniaco (36) y el del agua (16) se observa que el NH_2^- es 10^{20} veces más básico que el OH^-.

Clorobenceno $\xrightarrow[-33°C]{KNH_2, NH_3}$ Anilina (52%)

Durante largo tiempo los químicos no pudieron explicar ciertas observaciones sobre la regioquímica de esas reacciones. No se hacía la sustitución exclusivamente en el carbono de donde partía el grupo saliente halogenuro, sino que se obtenía una mezcla de regioisómeros, en la que el grupo amino estaba en el carbono que tenía originalmente al grupo saliente, o en uno de los carbonos adyacentes a él. Así, el *o*-bromotolueno producía una mezcla de *o*-metilanilina y *m*-metilanilina; con *p*-bromotolueno se obtenían *m*-metilanilina y *p*-metilanilina.

o-Bromotolueno $\xrightarrow[-33°C]{NaNH_2, NH_3}$ *o*-Metilanilina + *m*-Metilanilina

p-Bromotolueno $\xrightarrow[-33°C]{NaNH_2, NH_3}$ *m*-Metilanilina + *p*-Metilanilina

A partir del *m*-bromotolueno se formaron tres regioisómeros (*o*-, *m*- y *p*-metilanilina).

m-Bromotolueno $\xrightarrow[-33°C]{NaNH_2, NH_3}$ *o*-Metilanilina + *m*-Metilanilina + *p*-Metilanilina

Estos resultados excluyen la sustitución por adición-eliminación, porque en ese mecanismo se requiere que el nucleófilo se una al carbono del que se aparta el grupo saliente.

Este trabajo se hizo cuando Roberts estaba en el MIT. Después pasó al California Institute of Technology, donde fue líder en la aplicación de la espectroscopia de RMN a núcleos distintos de los protones, en especial de ^{13}C y de ^{15}N.

Una solución a la cuestión del mecanismo de estas reacciones la ofreció John D. Roberts en 1953, basándose en un experimento ingenioso. Preparó una muestra de clorobenceno en donde uno de los carbonos, el que tenía el cloro, era el isótopo radiactivo del carbono de masa 14. La reacción con amida de potasio, en amoniaco líquido, produjo anilina con casi exactamente la mitad del ^{14}C en C-1 y la mitad en C-2:

Clorobenceno-1-^{14}C (* = ^{14}C) $\xrightarrow[-33°C]{KNH_2, NH_3}$ Anilina-1-^{14}C (48%) + Anilina-2-^{14}C (52%)

El mecanismo más consistente con las observaciones de este experimento con marcación isotópica es el **mecanismo de eliminación-adición** que se ve en el mecanismo 23.2. La pri-

MECANISMO 23.2 Sustitución nucleofílica aromática del clorobenceno por el mecanismo de eliminación-adición (bencino)

Reacción general:

$$C_6H_5Cl + KNH_2 \longrightarrow C_6H_5NH_2 + KCl$$

Clorobenceno Anilina

Paso 1: Etapa de eliminación. El ion amida es una base muy fuerte, y causa la deshidrohalogenación del clorobenceno al retirar un protón del carbono adyacente al que tiene el grupo saliente. El producto de este paso es un intermediario inestable, llamado *bencino*.

$$\text{Clorobenceno} + :\ddot{N}H_2^- \longrightarrow \text{Bencino} + :NH_3 + :\ddot{Cl}:^-$$

Clorobenceno Bencino

Paso 2: Inicio de la fase de adición. El ion amida se comporta como nucleófilo y se adiciona a uno de los carbonos del enlace triple. El producto de este paso es un carbanión.

$$\text{Bencino} + :\ddot{N}H_2^- \longrightarrow \text{Anión arilo}$$

Bencino Anión arilo

Paso 3: Terminación de la fase de adición. El anión arilo sustrae un protón del amoniaco que se usa como disolvente en la reacción.

$$\text{Anión arilo} + H—\ddot{N}H_2 \longrightarrow \text{Anilina} + :\ddot{N}H_2^-$$

Anión arilo Anilina

mera etapa es una eliminación, que es una deshidrohalogenación del clorobenceno promovida por la base. El intermediario que se forma en este paso contiene un enlace triple en un anillo aromático, y se llama **bencino**. Los compuestos aromáticos que se relacionan con el bencino se llaman **arinos**. El enlace triple en el bencino es distinto del enlace triple normal de un alquino. En el bencino, uno de los componentes π del enlace triple es parte del sistema π deslocalizado del anillo aromático. El segundo componente π resulta del traslape de orbitales híbridos sp^2 (no un traslape *p*-*p*), está en el plano del anillo y no interacciona con el sistema aromático π.

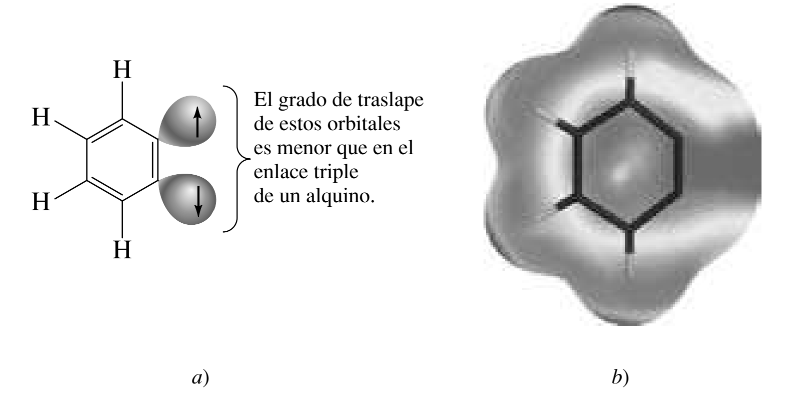


FIGURA 23.3 *a*) Los orbitales sp^2 en el plano del anillo del bencino no están bien alineados para que el traslape sea bueno, y el enlace π es débil. *b*) El mapa del potencial electrostático muestra una región de alta densidad electrónica asociada con el "enlace triple". (Vea sección a color, p. C-14.)

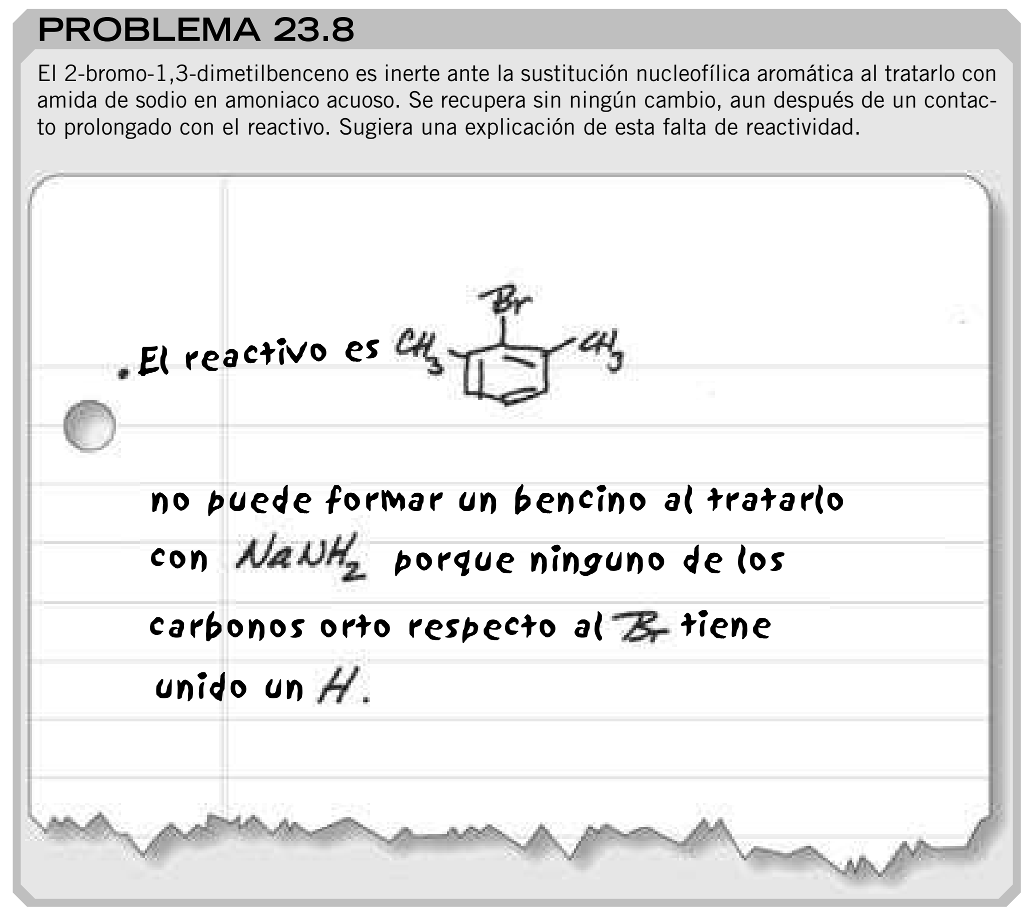
Este enlace π es relativamente débil, porque, como se muestra en la figura 23.3, sus orbitales sp^2 contribuyentes no tienen la orientación adecuada para tener un traslape efectivo.

Como el anillo evita la linealidad de la unidad C—C≡C—C, y el enlace π es débil, el bencino está tensionado y es muy reactivo. Esta mayor reactividad es evidente en la segunda etapa del mecanismo de eliminación-adición, como se ve en los pasos 2 y 3 del mecanismo 23.2. En esta etapa la base se comporta como nucleófilo, y se adiciona al enlace tensionado del bencino, para formar un carbanión. El carbanión es un *anión de arilo* y sustrae entonces un protón del amoniaco, para formar el producto observado.

El carbanión que tiene el grupo saliente y un carbono orto con respecto a él son equivalentes en el bencino intermediario. Así, cuando el sustrato es clorobenceno-1-^{14}C, el grupo amino puede introducirse con igual probabilidad en alguna de las dos posiciones.

PROBLEMA 23.8

El 2-bromo-1,3-dimetilbenceno es inerte ante la sustitución nucleofílica aromática al tratarlo con amida de sodio en amoniaco acuoso. Se recupera sin ningún cambio, aun después de un contacto prolongado con el reactivo. Sugiera una explicación de esta falta de reactividad.



Una vez establecido un arino como intermediario, se hace evidente la regioselectividad observada en la sustitución del *o*-, *m*- y *p*-clorotolueno. Sólo un arino intermediario puede formarse a partir del *o*-clorotolueno, pero ese arino forma una mezcla de cantidades más o menos iguales de *o*- y *m*-metilanilina.

$\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$ $\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$ +

o-Clorotolueno 3-Metilbencino *o*-Metilanilina *m*-Metilanilina

De igual modo, el *p*-clorotolueno forma un solo arino, y ese arino produce una mezcla de *m*- y *p*-metilanilina.

$\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$ $\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$ +

p-Clorotolueno 4-Metilbencino *m*-Metilanilina *p*-Metilanilina

Dos arinos isoméricos forman los tres productos de sustitución isoméricos a partir del *m*-clorotolueno:

m-Clorotolueno $\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$

3-Metilbencino $\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$ *o*-Metilanilina + *m*-Metilanilina

4-Metilbencino $\xrightarrow[NH_3]{KNH_2}$ *m*-Metilanilina + *p*-Metilanilina

Aunque la sustitución nucleofílica aromática por el mecanismo de eliminación-adición se observa con más frecuencia con bases amida muy fuertes, también sucede con bases como el ion hidróxido a altas temperaturas. Un estudio de marcado con ^{14}C indicó que la hidrólisis del clorobenceno se lleva a cabo pasando por un bencino intermediario.

$\xrightarrow[395°C]{NaOH,\ H_2O}$ +

Clorobenceno-1-^{14}C Fenol-1-^{14}C (54%) Fenol-2-^{14}C (43%)

PROBLEMA 23.9

Dos fenoles isoméricos se obtienen en cantidades comparables en la hidrólisis del *p*-yodotolueno con hidróxido de sodio 1 M a 300°C. Sugiera estructuras razonables para esos dos productos.

23.9 REACCIONES DE DIELS-ALDER DEL BENCINO

Los métodos alternativos para generar el bencino hicieron posible usarlo como un intermediario en varias aplicaciones de síntesis. Uno de esos métodos consiste en tratar *o*-bromofluorobenceno con magnesio, por lo general, en tetrahidrofurano como disolvente.

Br F —Mg, THF / calor→

o-Bromofluorobenceno Bencino

La reacción se efectúa con la formación del reactivo de Grignard a partir del *o*-bromofluorobenceno. Como el orden de reactividad del magnesio con los halogenuros de arilo es ArI > ArBr > ArCl > ArF, el reactivo de Grignard tiene la estructura que se indica, y forma bencino por pérdida de la sal FMgBr:

MgBr F —−FMgBr→

Bromuro de *o*-fluorofenilmagnesio Bencino

Su enlace triple tensionado hace que el bencino sea un dienófilo relativamente bueno, y cuando se genera bencino en presencia de un dieno conjugado, se efectúa la cicloadición de Diels-Alder.

Br F + —Mg, THF / calor→ pasando por

o-Bromofluorobenceno 1,3-Ciclohexadieno 5,6-Benzobiciclo[2.2.2]-octa-2,5-dieno (46%)

PROBLEMA 23.10

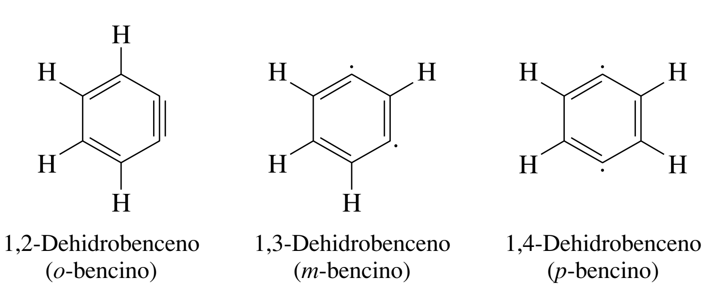
Escriba la estructura del producto de cicloadición que se forma cuando se genera bencino en presencia de furano. (Si es necesario, vea la sección 11.22, para recordar la estructura del furano.)

También el bencino se puede generar tratando *o*-bromofluorobenceno con litio. En este caso se forma el *o*-fluorofenil-litio, que entonces pierde fluoruro de litio para formar el bencino.

23.10 *m*-BENCINO Y *p*-BENCINO

Otro nombre del bencino es *1,2-dehidrobenceno*, que indica que es benceno, del que se ha eliminado un hidrógeno de cada uno de los carbonos numerados. Pero el bencino no es el único deshidrobenceno posible; hay otros dos: *1,3-dehidrobenceno* y *1,4-dehidrobenceno*.

En la versión de 1993 de las reglas de la IUPAC, en estos nombres se usó “dideshidro” en lugar de “deshidro”.



1,2-Dehidrobenceno (*o*-bencino) 1,3-Dehidrobenceno (*m*-bencino) 1,4-Dehidrobenceno (*p*-bencino)

Se puede escribir una estructura de Lewis para el 1,2-dehidrobenceno, en la que todos los electrones estén apareados, pero no para los isómeros 1,3 y 1,4, que se escriben como dirradicales. De los tres, el 1,2-dehidrobenceno es el más estable termodinámicamente, y el 1,4-dehidrobenceno es el menos. Todos son muy reactivos, no se pueden aislar a temperatura ambiente, pero se han estudiado mediante espectroscopia en argón sólido a 10 K.

La primera prueba de que se puede generar 1,4-dehidrobenceno como intermediario reactivo se obtuvo en 1972, en estudios de isomerización térmica del enodiino siguiente, marcado con deuterio:

Isómero 1,6-dideuterado

Isómero 3,4-dideuterado

Cuando se calentó el enodiino marcado con deuterio en cada extremo de la cadena, produjo una mezcla de él y del isómero con deuterios en el enlace doble. Además, el isómero con enlace doble trans no sufrió un rearreglo equivalente. La interpretación más razonable de esas observaciones es la formación del 1,4-dehidrobenceno como intermediario reactivo.

La conversión de enodiinos en 1,4-dehidrobenceno se llama *ciclación de Bergman*, por Robert G. Bergman, de la Universidad de California, en Berkeley, quien la descubrió.

Otras pruebas de la formación del 1,4-dehidrobenceno y su estructura de dirradical las proporcionan ciclaciones parecidas efectuadas en hidrocarburos como disolventes. Bajo estas condiciones se formó benceno, muy probablemente por una reacción en la que el 1,4-dehidrobenceno sustrae átomos de hidrógeno del disolvente.

1,4-Dehidrobenceno | Hidrocarburo disolvente | Benceno | Radicales alquilo

Después de este trabajo, que demostró la formación del 1,4-dehidrobenceno en reacciones químicas novedosas, se relacionaron intermediarios parecidos en procesos biológicos. Varios fármacos eficaces contra el cáncer se caracterizan por la presencia de una unidad de enodiino conjugada en un anillo de 10 miembros (vea el ensayo *Antibióticos enodiinos de origen natural y de "diseño"*, en el capítulo 9). Se cree que su modo de acción implica la unión del fármaco con el ADN, seguida de una ciclación de Bergman de la unidad de enodiino. Esto produce un 1,4-dehidrobenceno, que entonces sustrae átomos de hidrógeno de la parte de 2-desoxirribosa del ADN, y causa la ruptura del ADN y la muerte de la célula. Esta reactividad biológica fue modelada con un enodiino sencillo cíclico de 10 miembros que, al incubarlo con ADN en agua, no sólo sufrió la ciclación de Bergman, también rompió el ADN.

Uno se pregunta si el modo de acción de los antibióticos con una unidad de enodiino se habría descubierto con tanta facilidad si no se hubieran efectuado los experimentos que trataban de buscar los intermediarios para la formación del dehidrobenceno en procesos puramente químicos.

23.11 RESUMEN

Sección 23.1 Los halogenuros de arilo son compuestos del tipo Ar—X, donde X = F, Cl, Br o I. El enlace carbono-halógeno es más fuerte en un ArX que en un halogenuro de alquilo (RX).

Sección 23.2 Algunos halogenuros de arilo son de origen natural, pero la mayoría son productos de síntesis orgánica. Los métodos de preparación de los halogenuros de arilo se repasaron en la tabla 23.2.

Sección 23.3 Los halogenuros de arilo son menos polares que los halogenuros de alquilo.

Sección 23.4 Los halogenuros de arilo son menos reactivos que los halogenuros de alquilo en reacciones donde la ruptura del enlace C—X es la que determina la velocidad, en especial, en reacciones de sustitución nucleofílica.

Sección 23.5 La sustitución nucleofílica en ArX se facilita con la presencia de un grupo que atrae electrones con mucha fuerza, como NO_2, en posición orto o para respecto al halógeno.

X, NO_2 + Nu:⁻ ⟶ Nu, NO_2 + X:⁻

En reacciones de este tipo, el fluoruro es el mejor grupo saliente entre los halógenos, y el yoduro es el peor.

Sección 23.6 Las sustituciones nucleofílicas aromáticas del tipo que se acaba de describir siguen un **mecanismo de adición-eliminación**.

+ Nu:⁻ —etapa de adición lenta→ —etapa de eliminación rápida→ + X:⁻

Halogenuro de arilo nitrosustituido

Anión ciclohexadienilo intermediario

Producto de la sustitución nucleofílica aromática

El intermediario que determina la velocidad es un anión ciclohexadienilo, y se estabiliza con sustituyentes que atraen electrones.

Sección 23.7 Otros halogenuros de arilo que forman aniones estabilizados pueden sufrir sustitución nucleofílica aromática por el mecanismo de adición-eliminación. Dos ejemplos son el hexafluorobenceno y la 2-cloropiridina.

Hexafluorobenceno 2-Cloropiridina

Sección 23.8 La sustitución nucleofílica aromática también puede efectuarse mediante un **mecanismo de eliminación-adición**. Esta ruta es la que se sigue cuando el nucleófilo es una base excepcionalmente fuerte, como el ion amida en forma de amida de sodio ($NaNH_2$) o amida de potasio (KNH_2). El **bencino** y los **arinos relacionados** son intermediarios en las sustituciones nucleofílicas aromáticas que se efectúan con el mecanismo de eliminación-adición.

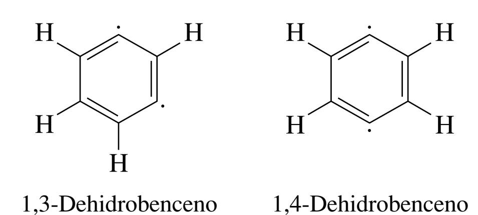
X
H
+ :B^-
etapa de eliminación lenta
$B:^-$, BH
etapa de adición rápida
B
H

Halogenuro de arilo — Base fuerte — Bencino — Producto de la sustitución nucleofílica aromática

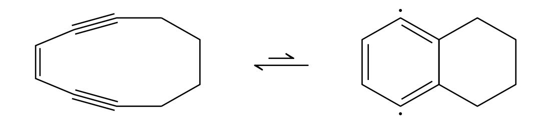
La sustitución nucleofílica aromática que sigue el mecanismo de eliminación-adición puede conducir a la sustitución en el mismo carbono que tenía el grupo saliente, o bien en un carbono adyacente.

Sección 23.9 El bencino es un dienófilo reactivo y forma productos de Diels-Alder cuando se genera en presencia de dienos. En esos casos conviene formar el bencino por disociación del reactivo de Grignard del *o*-bromofluorobenceno.

Sección 23.10 El bencino es un intermediario reactivo, que puede ser estudiado sólo a bajas temperaturas. Dos isómeros del bencino, el 1,3-dehidrobenceno y el 1,4-dehidrobenceno, son aún menos estables.



El 1,4-dehidrobenceno y los compuestos relacionados con él se forman a partir de enodiinos por la ciclación de Bergman.



Un proceso análogo parece ser el responsable de las propiedades antitumorales de los antibióticos con una unidad de enodiino, por ruptura de ADN.

PROBLEMAS

23.11 Escriba una fórmula estructural para cada una de las sustancias siguientes:

a) *m*-Clorotolueno
b) 2,6-Dibromoanisol
c) *p*-Fluoroestireno
d) 4,4′-Diyodobifenilo
e) 2-Bromo-1-cloro-4-nitrobenceno
f) 1-Cloro-1-feniletano
g) Cloruro de *p*-bromobencilo
h) 2-Cloronaftaleno
i) 1,8-Dicloronaftaleno
j) 9-Fluorofenantreno

23.12 Identifique el producto orgánico principal de cada una de las reacciones siguientes. Si se forman dos regioisómeros en cantidades considerables, muestre los dos.

a) Clorobenceno + cloruro de acetilo $\xrightarrow{AlCl_3}$

b) Bromobenceno + magnesio $\xrightarrow{\text{éter dietílico}}$

c) Producto de la parte *b*) + ácido clorhídrico diluido $\longrightarrow$

d) Yodobenceno + litio $\xrightarrow{\text{éter dietílico}}$

e) Bromobenceno + amida de sodio $\xrightarrow{\text{amoniaco líquido, } -33°\text{C}}$

f) *p*-Bromotolueno + amida de sodio $\xrightarrow{\text{amoniaco líquido, } -33°\text{C}}$

g) 1-Bromo-4-nitrobenceno + amoniaco $\longrightarrow$

h) Bromuro de *p*-bromobencilo + cianuro de sodio $\longrightarrow$

i) Cloruro de *p*-clorobencenodiazonio + *N*,*N*-dimetilanilina $\longrightarrow$

j) Hexafluorobenceno + hidrógeno sulfuro de sodio $\longrightarrow$

23.13 El *ter*-butóxido de sodio reacciona con los halobencenos al ser calentado en sulfóxido de dimetilo, formando el éter *ter*-butil fenílico.

a) El *o*-fluorotolueno forma casi exclusivamente éter *ter*-butil *o*-metilfenílico bajo estas condiciones. ¿Mediante qué mecanismo (adición-eliminación o eliminación-adición) reaccionan los fluoruros de arilo con el *ter*-butóxido de potasio en sulfóxido de dimetilo?

b) A 100°C, el bromobenceno reacciona más de 20 veces más rápido que el fluorobenceno. ¿Mediante qué mecanismo reaccionan los bromuros de arilo?

23.14 Pronostique cuáles productos se forman cuando cada uno de los siguientes derivados del clorobenceno, isotópicamente sustituidos, se trata con amida de sodio en amoniaco líquido. Estime todo lo cuantitativamente que sea posible la composición de la mezcla de productos. El asterisco (*) en la parte *a*) indica ^{14}C, y D en la parte *b*) es ^{2}H.

a) * Cl

b) D Cl D

23.15 Seleccione un compuesto de cada uno de los pares siguientes, que reaccione más rápido con el metóxido de sodio en metanol a 50°C.

a) Clorobenceno u *o*-cloronitrobenceno

b) *o*-Cloronitrobenceno o *m*-cloronitrobenceno

c) 4-Cloro-3-nitroacetofenona o 4-cloro-3-nitrotolueno

d) 2-Fluoro-1,3-dinitrobenceno o 1-fluoro-3,5-dinitrobenceno

e) 1,4-Dibromo-2-nitrobenceno o 1-bromo-2,4-dinitrobenceno

23.16 En cada una de las siguientes reacciones, una amina o un derivado de amida de litio reacciona con un halogenuro de arilo. Escriba la estructura del producto esperado y especifique el mecanismo de su formación.

a) Br + LiN ⟶

b) Br, NO_2, NO_2 + N H ⟶

c) Br, NO_2, Br + N H ⟶

23.17 La piperidina, la amina que reacciona en las partes *b*) y *c*) del problema anterior, reacciona con 1-bromonaftaleno, al ser calentada a 230°C, y forma un solo producto, el compuesto A ($C_{15}H_{17}N$), un líquido no cristalizable. La misma reacción, pero con 2-bromonaftaleno, formó un producto isomérico sólido, el compuesto B, que se funde a 50 a 53°C. Se formaron mezclas de A y B cuando se dejó reaccionar 1- o 2-bromonaftaleno con piperiduro de sodio en piperidina. Sugiera estructuras razonables de los compuestos A y B, y explique su formación bajo cada conjunto de condiciones de reacción.

23.18 El 1,2,3,4,5-pentafluoro-6-nitrobenceno reacciona fácilmente con metóxido de sodio en metanol, a temperatura ambiente, para formar dos productos principales, cada uno con la fórmula $C_7H_3F_4NO_3$. Sugiera unas estructuras razonables para estos dos productos.

23.19 Pronostique cuál será el producto orgánico principal en cada una de las reacciones siguientes:

a) Cl, NO_2, CH_3 + $C_6H_5CH_2SK$ ⟶

b) Cl, NO_2, NO_2 $\xrightarrow[\text{trietilenglicol}]{H_2NNH_2}$ $C_6H_6N_4O_4$

c) Cl, Cl $\xrightarrow[\text{2. } NH_3\text{, etilenglicol, 140°C}]{\text{1. } HNO_3\text{, } H_2SO_4\text{, 120°C}}$ $C_6H_6N_4O_4$

d) CF_3, Cl $\xrightarrow[\text{2. } NaOCH_3\text{, } CH_3OH]{\text{1. } HNO_3\text{, } H_2SO_4}$ $C_8H_6F_3NO_3$

e) I—C_6H_4—CH_2Br + $(C_6H_5)_3P$ ⟶

f) Br—(anillo con H_3C)—OCH_3 $\xrightarrow[\text{2. NaSCH}_3]{\text{1. NBS, peróxido de benzoílo, CCl}_4\text{, calor}}$ $C_9H_{11}BrOS$

23.20 La hidrólisis del *p*-bromotolueno con hidróxido de sodio acuoso, a 300°C, forma *m*-metilfenol y *p*-metilfenol, en una proporción de 5:4. ¿Cuál es la relación meta-para para la misma reacción efectuada con *p*-clorotolueno?

23.21 El herbicida *trifluralina* se prepara con la siguiente secuencia de reacciones. Identifique el compuesto A y deduzca la estructura del herbicida trifluralina.

CF_3—C_6H_4—Cl $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{HNO}_3\text{, H}_2\text{SO}_4}$ Compuesto A ($C_7H_2ClF_3N_2O_4$) $\xrightarrow{(CH_3CH_2CH_2)_2NH}$ Trifluralina

23.22 El *clorbenside* es un plaguicida para controlar las garrapatas rojas. Se prepara con la secuencia de reacciones siguiente. Identifique los compuestos A y B en esta secuencia. ¿Cuál es la estructura del clorbenside?

O_2N—C_6H_4—CH_2Cl + NaS—C_6H_4—Cl ⟶ Compuesto A

Compuesto A $\xrightarrow[\text{2. NaOH}]{\text{1. Fe, HCl}}$ Compuesto B

Compuesto B $\xrightarrow[\text{2. CuCl}]{\text{1. NaNO}_2\text{, HCl}}$ Clorbenside

23.23 En un artículo del número de octubre de 1988 del *Journal of Chemical Education* (p. 1266) se describe la siguiente reacción:

C_6H_5—CH(ONa)$CH_2CH_2N(CH_3)_2$ + F_3C—C_6H_4—Cl ⟶ Compuesto A

El clorhidrato de fluoxetina (Prozac) es un antidepresivo muy recetado, que introdujo Eli Lilly & Co. en 1986. Difiere del compuesto A en que tiene un grupo —$NHCH_3$ en lugar de –$N(CH_3)_2$. ¿Cuál es la estructura del Prozac?

23.24 Un método para generar bencino consiste en calentar la sal de diazonio del ácido *o*-aminobenzoico (2-carboxilatobencenodiazonio). Use flechas curvas para indicar cómo se forma bencino a partir de esa sustancia. ¿Qué otros dos compuestos inorgánicos se forman en esta reacción?

C_6H_4($\overset{+}{N}$≡N:)(CO_2^-)

2-Carboxilatobencenodiazonio

23.25 El compuesto *tripticeno* se puede preparar como se muestra abajo. ¿Cuál es el compuesto A?

+ Compuesto A ($C_{14}H_{10}$) $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{Mg, THF}}$

Tripticeno

23.26 Los compuestos aromáticos nitro-sustituidos, que no contienen grupos salientes halogenuro, reaccionan con los nucleófilos de acuerdo con la ecuación

El producto de esta reacción, en forma de su sal de sodio, se llama *complejo de Meisenheimer* en honor al químico alemán Jacob Meisenheimer, quien reportó su formación y sus reacciones en 1902. Un complejo de Meisenheimer corresponde al producto de la etapa de adición nucleofílica en el mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica aromática.

a) Escriba la estructura del complejo de Meisenheimer formado por la adición de etóxido de sodio a 2,4,6-trinitroanisol.

b) ¿Qué otra combinación de reactivos forma el mismo complejo de Meisenheimer que el de la parte *a*)?

23.27 En un estudio cuidadoso de la reacción del 2,4,6-trinitroanisol con metóxido de sodio se observó que se formaban dos distintos complejos de Meisenheimer. Sugiera estructuras razonables de estos dos complejos.

23.28 Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las reacciones siguientes:

a) $C_6H_5Br + CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. NaNH}_2\text{ en exceso, NH}_3} C_6H_5CH(COOCH_2CH_3)_2$

b) $CH_2CH_2CH_2CH_2COCH_2CH_3$ (Cl) $\xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. NaNH}_2\text{ en exceso, NH}_3}$ $COOCH_2CH_3$

c) $NCH_2CH_2NHCH_3$ (CH_3, Cl) $\xrightarrow[\text{éter dietílico}]{\text{NaNH}_2}$ (CH_3, N, N, CH_3)

d) F, F, F, F, OCH_2CH_2OH $\xrightarrow[\text{calor}]{K_2CO_3}$ F, F, F, F, O, O

23.29 Las mezclas de derivados clorados del bifenilo, llamadas *bifenilos policlorados* o *PCB* (de *polychlorinated biphenyls*) se prepararon alguna vez en la industria, a gran escala, para su uso como materiales aislantes en equipos eléctricos. Cuando el equipo que contenía los PCB se desechó, éstos pasaron al ambiente con tal rapidez que alcanzaron unas 25 000 lb/año. Los PCB son muy estables, y se acumulan en los tejidos adiposos de peces, aves y mamíferos. Se ha demostrado que son *teratogénicos*, lo que quiere decir que inducen mutaciones en la descendencia de los individuos afectados. Algunos países han prohibido el uso de los PCB. Hay una gran cantidad de posibles bifenilos clorados, y el material que se produjo comercialmente es una mezcla de muchos compuestos.

a) ¿Cuántos derivados monoclorados del bifenilo puede haber?

b) ¿Cuántos derivados diclorados del bifenilo puede haber?

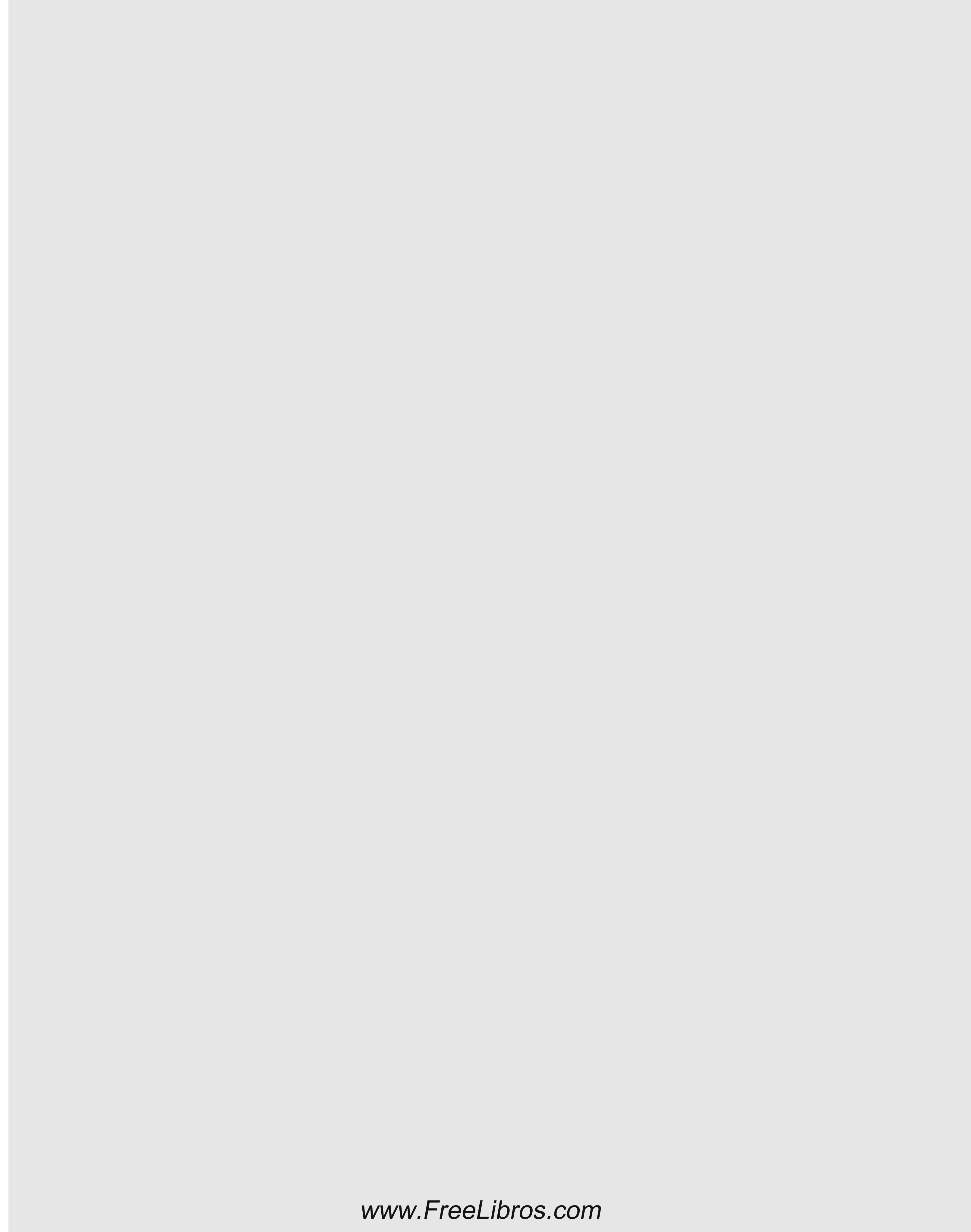
c) ¿Cuántos derivados octaclorados del bifenilo puede haber?

d) ¿Cuántos derivados nonaclorados del bifenilo puede haber?

23.30 Los insectos resistentes al DDT tienen la capacidad de convertirlo en una sustancia menos tóxica, llamada DDE. El espectro de masas del DDE muestra un cúmulo de picos para el ion molecular en *m*/*z* 316, 318, 320, 322 y 324. Sugiera una estructura razonable del DDE.

Cl—C_6H_4—CH(CCl_3)—C_6H_4—Cl

DDT (*d*icloro*d*ifenil*t*ricloroetano)





Fenoles

Esbozo del capítulo

24.1 NOMENCLATURA 1005
24.2 ESTRUCTURA Y ENLACE 1006
24.3 PROPIEDADES FÍSICAS 1007
24.4 ACIDEZ DE LOS FENOLES 1009
24.5 EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA ACIDEZ DE LOS FENOLES 1010
24.6 FUENTES DE LOS FENOLES 1011
24.7 FENOLES DE ORIGEN NATURAL 1013
24.8 REACCIONES DE LOS FENOLES: SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA 1014
24.9 ACILACIÓN DE LOS FENOLES 1017
24.10 CARBOXILACIÓN DE LOS FENOLES: LA ASPIRINA Y LA REACCIÓN DE KOLBE-SCHMITT 1018
24.11 PREPARACIÓN DE LOS ÉTERES DE ARILO 1020
■ *El agente naranja y la dioxina* 1022
24.12 RUPTURA DE LOS ÉTERES DE ARILO POR HALOGENUROS DE HIDRÓGENO 1022
24.13 REARREGLO DE CLAISEN DE ÉTERES ALIL ARÍLICOS 1023
24.14 OXIDACIÓN DE LOS FENOLES: QUINONAS 1024
24.15 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS FENOLES 1026

CAPÍTULO 24

24.16 RESUMEN 1027
PROBLEMAS 1030

Los *fenoles* son compuestos que tienen un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo de benceno o bencenoide. El compuesto base de este grupo, C_6H_5OH, se llama *fenol*, simplemente, y es una sustancia química industrial importante. Muchas de las propiedades de los fenoles son análogas a las de los alcoholes, pero este parecido es más bien una sobresimplificación. Al igual que las arilaminas, los fenoles son compuestos difuncionales; el grupo hidroxilo y el anillo aromático interaccionan con gran fuerza y afectan mutuamente su reactividad. Esta interacción causa algunas propiedades novedosas y útiles de los fenoles. Por ejemplo, un paso clave en la síntesis de la aspirina no tiene paralelo en las reacciones de los alcoholes ni de los arenos. Con recordatorios periódicos de las formas en que se parecen los fenoles a los alcoholes y a los arenos, en este capítulo se subraya la importancia de las formas en que los fenoles son únicos.

24.1 NOMENCLATURA

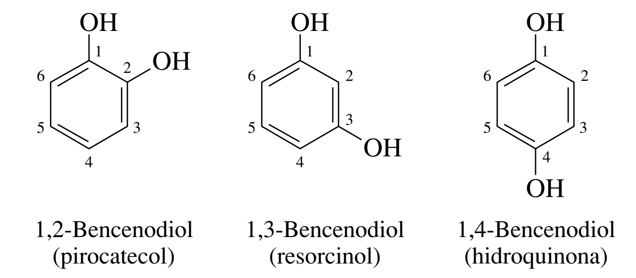
Feno fue un nombre antiguo del benceno, y a su hidroxi derivado se le llamó *fenol*.* Éste, como muchos otros nombres comunes arraigados, es aceptable para la IUPAC. Igualmente, *o*-, *m*- y *p*-cresol son nombres aceptables de los diversos hidroxi derivados del tolueno. Los compuestos más sustituidos se nombran como derivados del fenol. La numeración del anillo comienza

*El nombre sistemático del fenol es *bencenol*.

en el carbono con el sustituyente hidroxilo, y continúa en la dirección que asigna el número menor al siguiente carbono sustituido. Los sustituyentes se mencionan en orden alfabético.

Fenol *m*-Cresol 5-Cloro-2-metilfenol

A los tres dihidroxi derivados del benceno se les puede llamar 1,2-, 1,3- y 1,4-bencenodiol, pero a cada uno se le conoce más por su nombre común, entre paréntesis en las estructuras de abajo. Estos nombres comunes son nombres aceptados por la IUPAC.



1,2-Bencenodiol (pirocatecol) 1,3-Bencenodiol (resorcinol) 1,4-Bencenodiol (hidroquinona)

Al pirocatecol se le llama con frecuencia *catecol.*

Los nombres comunes de los dos hidroxi derivados del naftaleno son 1-naftol y 2-naftol. También son nombres aceptados por la IUPAC.

PROBLEMA 24.1

Escriba fórmulas estructurales de cada uno de los compuestos siguientes:

a) Pirogalol (1,2,3-bencenotriol)
b) *o*-Bencilfenol
c) 3-Nitro-1-naftol
d) 4-Clororresorcinol

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Como los dihidroxibencenos, los trihidroxibencenos isoméricos tienen nombres únicos. El pirogalol, usado como revelador de películas fotográficas, es el 1,2,3-bencenotriol. Los tres grupos hidroxilo ocupan posiciones adyacentes en un anillo de benceno.

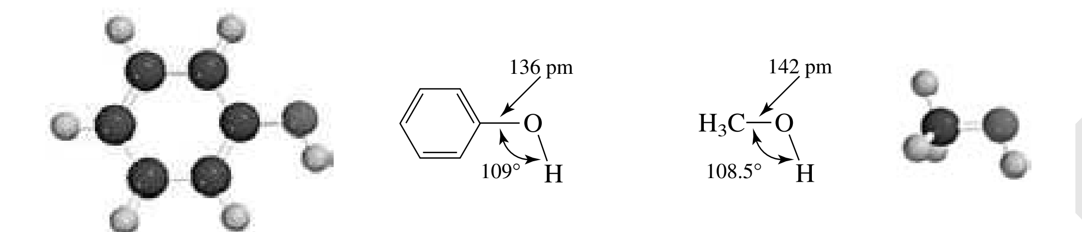
Pirogalol (1,2,3-bencenotriol)

Los grupos carboxilo y acilo tienen prioridad sobre el hidroxilo fenólico para determinar el nombre del compuesto base. En esos casos se considera que el hidroxilo es un sustituyente.

Ácido *p*-hidroxibenzoico 2-Hidroxi-4-metilacetofenona

24.2 ESTRUCTURA Y ENLACE

El fenol es plano, con un ángulo C—O—H de 109°, casi igual que el ángulo tetraédrico, y no muy distinto del ángulo C—O—H de 108.5° del metanol:



Fenol Metanol

La figura que abre este capítulo es un modelo molecular del fenol, que muestra su estructura plana.

Como ya se vio en varias ocasiones, los enlaces de los carbonos con hibridación sp^2 son más cortos que los de los carbonos con hibridación sp^3, y el caso de los fenoles no es la excepción. La distancia de enlace carbono-oxígeno en el fenol es un poco menor que en el metanol.

En términos de resonancia, la menor distancia carbono-oxígeno en el fenol se puede atribuir al carácter parcial de enlace doble causado por la conjugación del par de electrones no compartido del oxígeno con el anillo aromático.

Estructura de Lewis más estable para el fenol

Contribuyentes dipolares a la resonancia del fenol

Muchas de las propiedades de los fenoles reflejan la polarización que implica la descripción con la resonancia. En los fenoles, el oxígeno del hidroxilo es menos básico, y el protón del hidroxilo es más ácido que en los alcoholes. Los electrófilos atacan al anillo aromático de los fenoles con mucha mayor rapidez que con la que atacan al benceno, lo que indica que el anillo, en especial en las posiciones orto y para respecto al grupo hidroxilo, es relativamente “rico en electrones”.

24.3 PROPIEDADES FÍSICAS

En el apéndice 1 se reúnen las propiedades físicas de algunos fenoles representativos.

El grupo hidroxilo ejerce una fuerte influencia en las propiedades físicas de los fenoles, ya que permite que los fenoles formen puentes de hidrógeno con otras moléculas de fenol (figura 24.1*a*) y con agua (figura 24.1*b*). Así, los fenoles tienen puntos de fusión y de ebullición más elevados, y son más solubles en agua que los arenos y los halogenuros de arilo de peso molecular semejante. En la tabla 24.1 se comparan el fenol, el tolueno y el fluorobenceno respecto a sus propiedades físicas.

Algunos fenoles sustituidos en orto, como el *o*-nitrofenol, tienen puntos de ebullición bastante menores que los isómeros meta y para. Esto se debe a que el puente de hidrógeno *intermolecular* que se forma entre el grupo hidroxilo y el sustituyente compensa parcialmente la energía requerida para pasar del estado líquido al de vapor.

Puente de hidrógeno intramolecular en el *o*-nitrofenol

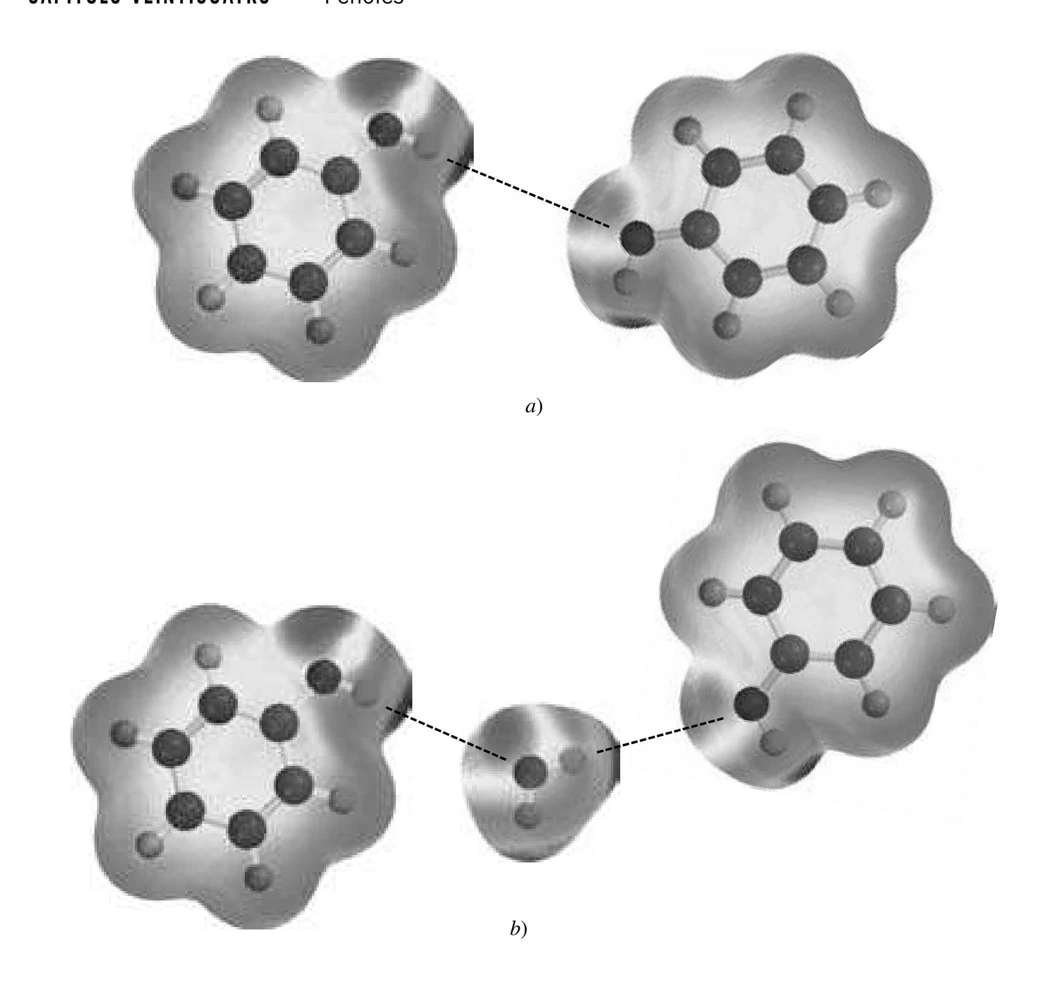


FIGURA 24.1 *a*) Un puente de hidrógeno entre dos moléculas de fenol. *b*) Puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua y de fenol. (Vea sección a color, p. C-15.)

PROBLEMA 24.2

A uno de los ácidos hidroxibenzoicos se le conoce con el nombre común de *ácido salicílico*. Su éster metílico, el salicilato de metilo, se encuentra en el aceite de gaulteria. El salicilato de metilo hierve alrededor de 50°C, más bajo que cualquiera de los otros dos hidroxibenzoatos de metilo. ¿Cuál es la estructura del salicilato de metilo? ¿Por qué su punto de ebullición es mucho menor que el de sus regioisómeros?

TABLA 24.1 Comparación de las propiedades físicas de un areno, un fenol y un halogenuro de arilo

	Compuesto		
Propiedad física	**Tolueno, $C_6H_5CH_3$**	**Fenol, C_6H_5OH**	**Fluorobenceno, C_6H_5F**
Peso molecular	92	94	96
Punto de fusión	−95°C	43°C	−41°C
Punto de ebullición (1 atm)	111°C	132°C	85°C
Solubilidad en agua (25°C)	0.05 g/100 ml	8.2 g/100 ml	0.2 g/100 ml

24.4 ACIDEZ DE LOS FENOLES

La propiedad más característica de los fenoles es su acidez. Los fenoles son más ácidos que los alcoholes, pero menos que los ácidos carboxílicos. Recuerde que los ácidos carboxílicos tienen velores de pK_a de 5, aproximadamente, mientras que los valores de pK_a de los alcoholes están en el intervalo de 16 a 20. Los valores de pK_a de la mayoría de los fenoles son de, aproximadamente, 10.

Debido a su acidez, al fenol se le llamaba *ácido carbólico* o *ácido fénico*, cuando Joseph Lister lo comenzó a usar como antiséptico en 1865, para evitar infecciones bacterianas después de una operación, que entonces era un riesgo mortal hasta en intervenciones quirúrgicas menores.

Para comprender mejor por qué los fenoles son más ácidos que los alcoholes, se comparan los equilibrios de ionización del fenol y el etanol. En particular, se observarán las diferencias en la deslocalización de la carga en el ion etóxido y en el ion fenóxido. En el ion etóxido, la carga negativa se encuentra localizada en el oxígeno, y sólo está estabilizada por fuerzas de solvatación.

$$CH_3CH_2—\ddot{\underset{..}{O}}—H + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons CH_3CH_2—\ddot{\underset{..}{O}}:^- + H—\overset{+}{O}H_2 \qquad pK_a = 16$$

La carga negativa en el ion fenóxido está estabilizada tanto por solvatación como por deslocalización electrónica en el anillo.

$$C_6H_5—\ddot{\underset{..}{O}}—H + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons C_6H_5—\ddot{\underset{..}{O}}:^- + H—\overset{+}{O}H_2 \qquad pK_a = 10$$

En el fenóxido, la deslocalización electrónica se representa con la resonancia entre las estructuras:

[Estructuras de resonancia del ion fenóxido: carga negativa en el oxígeno ⟷ carga en carbono orto ⟷ carga en carbono para ⟷ carga en el otro carbono orto]

La carga negativa en el ion fenóxido es compartida por el oxígeno y los carbonos orto y para respecto a él. La deslocalización de la carga negativa estabiliza mucho al ion fenóxido.

En perspectiva, observe que el fenol, aunque es más de un millón de veces más ácido que el etanol, es más de cien mil veces más débil que el ácido acético. Así, los fenoles se pueden separar de los alcoholes porque son más ácidos, y de los ácidos carboxílicos porque son menos ácidos. Al agitar una solución de un alcohol y un fenol juntos en éter dietílico, con hidróxido de sodio diluido, el fenol se convierte cuantitativamente en su sal de sodio, que se extrae en la fase acuosa. El alcohol se mantiene en la fase etérea.

¿Cómo se sabe que el agua es un ácido más débil que el fenol? ¿Cuáles son sus valores de pK_a respectivos?

$$C_6H_5—\ddot{\underset{..}{O}}—H + {}^-:\ddot{\underset{..}{O}}—H \xrightarrow{K > 1} C_6H_5—\ddot{\underset{..}{O}}:^- + H—\ddot{\underset{..}{O}}—H$$

Fenol (ácido más fuerte) | Ion hidróxido (base más fuerte) | Ion fenóxido (base más débil) | Agua (ácido más débil)

Al agitar una solución de un fenol y un ácido carboxílico en éter dietílico, con bicarbonato de sodio diluido, el ácido carboxílico se convierte cuantitativamente en su sal de sodio, y se extrae en la fase acuosa. El fenol se mantiene en la fase etérea.

¿Cómo saber que el ácido carbónico es más fuerte que un fenol? ¿Cuáles son sus valores de pK_a respectivos?

$$C_6H_5\ddot{O}H + {}^-\!:\ddot{O}COH(=O) \underset{}{\overset{K < 1}{\rightleftharpoons}} C_6H_5\ddot{O}:^- + H\!-\!\ddot{O}COH(=O)$$

Fenol (ácido más débil) | Ion bicarbonato (base más débil) | Ion fenóxido (base más fuerte) | Ácido carbónico (ácido más fuerte)

Es necesario recordar la acidez de los fenoles al describir su preparación y sus reacciones. En las reacciones que producen fenoles, cuando se llevan a cabo en solución básica, se requiere un paso de acidulación para convertir el ion fenóxido en la forma neutral del fenol.

¿Cómo saber que el ion hidronio es un ácido más fuerte que el fenol? ¿Cuáles son sus valores de pK_a respectivos?

$$C_6H_5\ddot{O}:^- + H\!-\!\ddot{O}^+H_2 \overset{K > 1}{\rightleftharpoons} C_6H_5\ddot{O}\!-\!H + :\ddot{O}H_2$$

Ion fenóxido (base más fuerte) | Ion hidronio (ácido más fuerte) | Fenol (ácido más débil) | Agua (base más débil)

Muchas reacciones de síntesis en las que intervienen los fenoles como nucleófilos se efectúan en presencia de hidróxido de sodio o de potasio. Bajo estas condiciones, el fenol se convierte en el ion fenóxido correspondiente, que es un nucleófilo mucho mejor.

24.5 EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA ACIDEZ DE LOS FENOLES

Como se observa en la tabla 24.2, la mayoría de los fenoles tienen constantes de ionización parecidas a la del fenol mismo. En general, los efectos de los sustituyentes son pequeños.

La sustitución con grupos alquilo produce cambios mínimos en la acidez, así como los grupos débilmente electronegativos unidos al anillo.

Sólo cuando el sustituyente atrae electrones con mucha fuerza, como un grupo nitro, hay un cambio considerable en la acidez. Las constantes de ionización del *o*- y *p*-nitrofenol son varios cientos de veces mayores que la del fenol. Un grupo nitro, en orto o para, estabiliza mucho al ion fenóxido al permitir que una parte de la carga negativa sea soportada por su propio oxígeno.

Recuerde, de la sección 24.1, que los cresoles son derivados del fenol sustituidos con metilo.

TABLA 24.2 Acidez de algunos fenoles

Nombre del compuesto	pK_a	Nombre del compuesto	pK_a
Fenoles monosustituidos			
Fenol	10.0	*o*-Metoxifenol	10.0
o-Cresol	10.3	*m*-Metoxifenol	9.6
m-Cresol	10.1	*p*-Metoxifenol	10.2
p-Cresol	10.3	*o*-Nitrofenol	7.2
o-Clorofenol	8.6	*m*-Nitrofenol	8.4
m-Clorofenol	9.1	*p*-Nitrofenol	7.2
p-Clorofenol	9.4		
Di- y trinitrofenoles			
2,4-Dinitrofenol	4.0	2,4,6-Trinitrofenol	0.4
3,5-Dinitrofenol	6.7		
Naftoles			
1-Naftol	9.2	2-Naftol	9.5

Deslocalización electrónica en el ion* o-*nitrofenóxido

Deslocalización electrónica en el ion* p-*nitrofenóxido

Un grupo meta-nitro no está directamente conjugado con el oxígeno del fenóxido, por lo que estabiliza menos al ion fenóxido. El *m*-nitrofenol es más ácido que el fenol, pero menos ácido que el *o*- o el *p*-nitrofenol.

PROBLEMA 24.3

¿Cuál es el ácido más fuerte en cada uno de los pares siguientes? Explique su selección.

a) Fenol o *p*-hidroxibenzaldehído

b) *m*-Cianofenol o *p*-cianofenol

c) *o*-Fluorofenol o *p*-fluorofenol

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El mejor método para comparar la acidez de los diversos fenoles es evaluar las formas de estabilización de la carga negativa en sus aniones. La deslocalización electrónica en el anión del *p*-hidroxibenzaldehído es muy efectiva por la conjugación.

Un grupo carbonilo atrae electrones con fuerza, y aumenta la acidez, en especial cuando está en posición orto o para respecto al grupo hidroxilo. El *p*-hidroxibenzaldehído es un ácido más fuerte que el fenol; su valor de pK_a es 7.6.

La sustitución múltiple por grupos que atraen electrones con fuerza aumenta mucho la acidez de los fenoles, como indican los valores de pK_a del 2,4-dinitrofenol (4.0) y 2,4,6-trinitrofenol (0.4) en la tabla 24.2.

24.6 FUENTES DE LOS FENOLES

El fenol se aisló por primera vez del alquitrán de hulla a principios del siglo XIX; en Estados Unidos una pequeña parte de las más de cuatro mil millones de libras que se producen cada año proviene de esta fuente. Aunque se usan cantidades importantes de fenol para preparar aspirina y colorantes, la mayor parte se convierte en resinas fenólicas, que se usan en adhesivos y plásticos. Casi todo el fenol que se produce comercialmente es sintético, y se usan varios y distintos procesos para obtenerlo, que se resumen en la tabla 24.3.

La reacción del ácido bencenosulfónico con hidróxido de sodio (primer método de la tabla 24.3) se efectúa por el mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica

TABLA 24.3 Síntesis industrial del fenol

Reacción y comentarios	Ecuación química
Reacción de ácido bencenosulfónico con hidróxido de sodio Es el método más antiguo para preparar el fenol. Se sulfona el benceno y el ácido bencenosulfónico se calienta con hidróxido de sodio fundido. Por acidulación de la mezcla se obtiene el fenol.	Ácido bencenosulfónico ($C_6H_5SO_3H$) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOH,\ 300\ a\ 350°C}$ Fenol (C_6H_5OH)
Hidrólisis del clorobenceno Al calentar clorobenceno con hidróxido de sodio acuoso, a alta presión, se forma fenol, después de acidular.	Clorobenceno (C_6H_5Cl) $\xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOH,\ H_2O,\ 370°C}$ Fenol (C_6H_5OH)
A partir del cumeno Casi todo el fenol producido en Estados Unidos se prepara con este método. Se oxida la posición bencílica del cumeno y forma un hidroperóxido. Al tratarlo con ácido sulfúrico diluido, este hidroperóxido se convierte en fenol y acetona.	Isopropilbenceno (cumeno) ($C_6H_5CH(CH_3)_2$) $\xrightarrow{O_2}$ Hidroperóxido de 1-metil-1-feniletilo ($C_6H_5C(CH_3)_2OOH$) Hidroperóxido de 1-metil-1-feniletilo ($C_6H_5C(CH_3)_2OOH$) $\xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O}$ Fenol (C_6H_5OH) + Acetona ($(CH_3)_2C{=}O$)

aromática (sección 23.6). El hidróxido reemplaza al ion sulfito (SO_3^{2-}) en el átomo de carbono que tiene el grupo saliente. Así, el ácido *p*-toluenosulfónico se convierte exclusivamente en *p*-cresol:

¿Puede usted recordar cómo se prepara el ácido *p*-toluenosulfónico?

$$p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{Mezcla KOH–NaOH, 330°C}} p\text{-}CH_3C_6H_4OH$$

Ácido *p*-toluenosulfónico → *p*-Cresol (63 a 72%)

PROBLEMA 24.4

Escriba un mecanismo, por pasos, para la conversión del ácido *p*-toluenosulfónico en *p*-cresol, bajo las condiciones de la ecuación de arriba.

¿Puede usted recordar cómo se prepara el clorobenceno?

Por otra parte, con estudios de marcado con ^{14}C se ha demostrado que la hidrólisis del clorobenceno, favorecida en medio básico (segundo método de la tabla 24.3), se lleva a cabo por el mecanismo de eliminación-adición, y pasa por un bencino intermediario.

PROBLEMA 24.5

Escriba un mecanismo, por pasos, para la hidrólisis del clorobenceno bajo las condiciones que se indican en la tabla 24.3.

La síntesis industrial del fenol más aplicada se basa en el isopropilbenceno (cumeno) como materia prima, y se muestra en el tercer método de la tabla 24.3. Las propiedades de este proceso, que lo hacen atractivo económicamente, son el empleo de reactivos poco costosos (oxígeno y ácido sulfúrico), y el hecho de que produce dos sustancias industriales en gran escala: el fenol y la acetona. El mecanismo de esta novedosa síntesis forma la base del problema 24.29 al final de este capítulo.

¿Puede usted recordar cómo se prepara el isopropilbenceno?

La síntesis de fenoles más importante en el laboratorio, es a partir de las aminas, por hidrólisis de sus sales de diazonio correspondientes, como se describió en la sección 22.17:

H_2N–(anillo)–NO_2 → 1. $NaNO_2$, H_2SO_4, H_2O; 2. H_2O, calor → HO–(anillo)–NO_2

m-Nitroanilina *m*-Nitrofenol (81 a 86%)

24.7 FENOLES DE ORIGEN NATURAL

Los compuestos fenólicos son productos naturales comunes. La vainillina es causante del aroma de la vainilla; el eugenol está presente en el aceite de clavo, y el tomillo contiene timol.

OH, OCH_3, CH═O — Vainillina

OH, OCH_3, $CH_2CH═CH_2$ — Eugenol

OH, $CH(CH_3)_2$, H_3C — Timol

Se ha encontrado 2,5-diclorofenol en la secreción que usa como medio de defensa una especie de grillo; el Δ^9-tetrahidrocanabinol es el material psicoactivo de la mariguana, y la tirosina es el único fenol representado entre los 20 aminoácidos componentes de las proteínas.

OH, Cl, Cl — 2,5-Diclorofenol

CH_3, OH, CH_3, $CH_3(CH_2)_4$, O, CH_3 — Δ^9-Tetrahidrocanabinol

O, O^-, $H_3\overset{+}{N}$, H, HO — (*S*)-Tirosina

Muchos pigmentos vegetales son fenoles tricíclicos, llamados flavonoides, que, entre otras propiedades, son antioxidantes. Un flavonoide en el té verde y en el vino tinto, la (+)-catequina, posiblemente influya en la baja incidencia de aterosclerosis en Japón y Francia.

OH, OH, HO, O, OH, OH — (+)-Catequina

OH, OH, HO, O, OH, OH — (−)-Catequina



FIGURA 24.2 La centaurea o aldiza produce un compuesto fenólico que mata a otras plantas.

Los dos enantiómeros de la catequina son secretados como mezcla racémica por las raíces de la centaurea o aldiza (figura 24.2). La (+)-catequina tiene propiedades antibacterianas, pero la (−)-catequina mata a otras plantas con su simple contacto. Desde que se introdujo acidentalmente a Estados Unidos, hace aproximadamente 100 años, la centaurea se ha difundido con rapidez, y ha reemplazado a las plantas nativas en muchos millones de acres de tierra, lo que ha ocasionado que los animales de pastizales tengan que buscar su alimento en otras partes.

24.8 REACCIONES DE LOS FENOLES: SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA

En la mayoría de sus reacciones, los fenoles se comportan como nucleófilos, y los reactivos que actúan sobre ellos son electrófilos. El oxígeno del hidroxilo o el anillo aromático pueden ser lugares de reactividad nucleofílica en un fenol. Las reacciones que se efectúan en el anillo causan sustitución electrofílica aromática; en la tabla 24.4 se resume el comportamiento de los fenoles en reacciones de este tipo.

Un grupo hidroxilo es un sustituyente poderosamente activador, y la sustitución electrofílica aromática en los fenoles se efectúa con mucha mayor rapidez, y bajo condiciones más suaves que en el benceno. El primer método de la tabla 24.4, por ejemplo, describe la monobromación del fenol con alto rendimiento a bajas temperaturas y en ausencia de catalizadores. En este caso, la reacción se efectuó en 1,2-dicloroetano, disolvente no polar. En los disolventes polares, como el agua, es difícil limitar la bromación de fenoles a una monosustitución. En el ejemplo siguiente, las tres posiciones orto o para respecto al hidroxilo, sufren una sustitución rápida.

$$m\text{-Fluorofenol} + 3Br_2 \xrightarrow[25°C]{H_2O} \text{2,4,6-Tribromo-3-fluorofenol (95\%)} + 3HBr$$

m-Fluorofenol | Bromo | 2,4,6-Tribromo-3-fluorofenol (95%) | Bromuro de hidrógeno

TABLA 24.4 Reacciones de sustitución electrofílica aromática de los fenoles

Reacción y comentarios	Ejemplo específico
Halogenación La bromación y cloración de los fenoles se lleva a cabo con facilidad, aun en ausencia de un catalizador. La sustitución se hace principalmente en la posición para, respecto al grupo hidroxilo. Cuando se bloquea la posición para, se observa la sustitución orto.	Fenol + Bromo Br_2 $\xrightarrow[0°C]{ClCH_2CH_2Cl}$ *p*-Bromofenol (93%) + Bromuro de hidrógeno HBr
Nitración Los fenoles se nitran al tratarlos con una solución diluida de ácido nítrico en agua o en ácido acético. No es necesario usar mezclas de ácidos sulfúrico y nítrico por la gran reactividad de los fenoles.	*p*-Cresol $\xrightarrow[\text{ácido acético, } 5°C]{HNO_3}$ 4-Metil-2-nitrofenol (73 a 77%)
Nitrosación Al acidificar soluciones acuosas de nitrito de sodio se forma el catión nitrosilo ($:N{\equiv}\overset{+}{O}:$), que es un electrófilo débil y ataca al anillo de un fenol, fuertemente activado. El producto es un nitrosofenol.	2-Naftol $\xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O,\ 0°C]{NaNO_2}$ 1-Nitroso-2-naftol (99%)
Sulfonación Al calentar un fenol con ácido sulfúrico concentrado se provoca la sulfonación del anillo.	2,6-Dimetilfenol $\xrightarrow[100°C]{H_2SO_4}$ Ácido 4-hidroxi-3,5-dimetilbencenosulfónico (69%)
Alquilación de Friedel-Crafts Los alcoholes, en combinación con ácidos, son una fuente de carbocationes. El ataque de un carbocatión en el anillo de un fenol, rico en electrones, favorece su alquilación.	*o*-Cresol + Alcohol *ter*-butílico $(CH_3)_3COH$ $\xrightarrow[60°C]{H_3PO_4}$ 4-*ter*-Butil-2-metilfenol (63%)

(*continúa*)

TABLA 24.4 Reacciones de sustitución electrofílica aromática de los fenoles (*continuación*)

Reacción y comentarios	Ejemplo específico
Acilación de Friedel-Crafts En presencia de cloruro de aluminio, los cloruros de acilo y los anhídridos de ácido carboxílico acilan el anillo aromático de los fenoles.	Fenol $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl}$ *p*-Hidroxiacetofenona (74%) + *o*-Hidroxiacetofenona (16%)
Reacción con sales de arenodiazonio Al agregar un fenol a una solución de una sal de diazonio obtenida a partir de una amina aromática primaria, se forma un compuesto azoico. La reacción se lleva a cabo en un pH tal que haya presente una parte importante del fenol en forma de su ion fenóxido. El ion diazonio actúa como electrófilo ante el anillo del ion fenóxido, fuertemente activado.	2-Naftol $\xrightarrow{C_6H_5\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^-}$ 1-Fenilazo-2-naftol (48%)

Hay otras reacciones típicas de sustitución electrofílica aromática: la nitración (el segundo método), la sulfonación (cuarto método) y la alquilación y acilación de Friedel-Crafts (quinto y sexto métodos), que se efectúan con facilidad y que son útiles en síntesis. Los fenoles también participan en reacciones de sustitución electrofílica que se limitan sólo a los compuestos aromáticos más activos; entre ellas están la nitrosación (tercer método) y el acoplamiento con sales de diazonio (séptimo método).

PROBLEMA 24.6

Cada una de las siguientes reacciones ha aparecido en publicaciones químicas y forman un solo producto con alto rendimiento. En cada caso identifique el producto.

a) 3-Bencil-2,6-dimetilfenol tratado con bromo en cloroformo

b) 4-Bromo-2-metilfenol tratado con 2-metilpropeno y ácido sulfúrico

c) 2-Isopropil-5-metilfenol (timol) tratado con nitrito de sodio y ácido clorhídrico diluido

d) *p*-Cresol tratado con cloruro de propanoílo y cloruro de aluminio

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El anillo que tiene el grupo hidroxilo es mucho más reactivo que el otro. En reacciones de sustitución electrofílica aromática de anillos que tienen varios sustituyentes, el sustituyente más activador es el que controla la orientación. La bromación sucede en la posición para respecto al grupo hidroxilo.

$$\text{3-Bencil-2,6-dimetilfenol} \xrightarrow[CHCl_3,\ 0°C]{Br_2} \text{3-Bencil-4-bromo-2,6-dimetilfenol}$$

3-Bencil-2,6-dimetilfenol

3-Bencil-4-bromo-2,6-dimetilfenol (se aísla con 100% de rendimiento)

El anillo aromático de un fenol, como el de una arilamina, se considera como una unidad funcional rica en electrones, capaz de participar en diversas reacciones. Sin embargo, en algunos casos, es el oxígeno del hidroxilo el que reacciona. En la siguiente sección se describe un ejemplo de esta clase de reactividad química.

24.9 ACILACIÓN DE LOS FENOLES

Los agentes acilantes, como los cloruros de acilo y los anhídridos de ácidos carboxílicos, pueden reaccionar con los fenoles en el anillo aromático (C-acilación) o en el oxígeno del hidroxilo (O-acilación).

$$C_6H_5OH \xrightarrow[\text{RCOCR (O, O)}]{\text{RCCl (O) o}} \text{RC(=O)}-C_6H_4-OH \quad \text{o} \quad C_6H_5-\text{OCR(=O)}$$

Fenol — Arilcetona (producto de la C-acilación) — Éster de arilo (producto de la O-acilación)

Como se muestra en el sexto método de la tabla 24.4, la C-acilación de los fenoles se observa bajo las condiciones acostumbradas de la reacción de Friedel-Crafts (tratamiento con un cloruro de acilo o un anhídrido de ácido en presencia de cloruro de aluminio). Sin embargo, en ausencia de cloruro de aluminio, se efectúa la O-acilación.

$$C_6H_5OH + CH_3(CH_2)_6\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \longrightarrow C_6H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_6CH_3 + HCl$$

Fenol — Cloruro de octanoílo — Octanoato de fenilo (95%) — Cloruro de hidrógeno

La O-acilación de los fenoles con anhídridos de ácidos carboxílicos se puede catalizar muy bien de dos maneras. Un método consiste en convertir el anhídrido en un agente acilante más poderoso por la protonación de uno de sus oxígenos carbonílicos. Suele ser suficiente agregar unas pocas gotas de ácido sulfúrico.

$$F-C_6H_4-OH + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} F-C_6H_4-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

p-Fluorofenol — Anhídrido acético — Acetato de *p*-fluorofenilo (81%) — Ácido acético

Otro método es aumentar el carácter nucelofílico del fenol, convirtiéndolo en el ion fenóxido en solución básica:

$$HO-C_6H_4-OH + 2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[H_2O]{NaOH} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-C_6H_4-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + 2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa$$

Resorcinol — Anhídrido acético — 1,3-Diacetoxibenceno (93%) — Acetato de sodio

PROBLEMA 24.7

Escriba ecuaciones químicas que representen cada uno de los siguientes procesos:

a) Preparación de acetato de *o*-nitrofenilo por la reacción entre un fenol y un anhídrido de ácido carboxílico, catalizada con ácido sulfúrico.

b) Esterificación del 2-naftol con anhídrido acético en hidróxido de sodio acuoso.

c) Reacción del fenol con cloruro de benzoílo.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El problema indica usar un anhídrido de ácido; en consecuencia, se usa anhídrido acético para preparar el éster acetato de *o*-nitrofenilo:

$$\text{o-}O_2NC_6H_4OH + CH_3COCCH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} \text{o-}O_2NC_6H_4OCCH_3 + CH_3COH$$

o-Nitrofenol | Anhídrido acético | Acetato de *o*-nitrofenilo (con este método se aísla en 93%) | Ácido acético

La preferencia por la O-acilación de los fenoles se debe a que esas reacciones tienen *control cinético*. La O-acilación es más rápida que la C-acilación. Sin embargo, los isómeros C-acilados son más estables; además, se sabe que el cloruro de aluminio es un catalizador muy efectivo para convertir los ésteres de arilo en aril cetonas. A esta isomerización se le llama **rearreglo de Fries**.

$$C_6H_5OCC_6H_5 \xrightarrow{AlCl_3} \text{o-}HOC_6H_4CC_6H_5 + C_6H_5C\text{-}C_6H_4\text{-}OH\ (p)$$

Benzoato de fenilo | *o*-Hidroxibenzofenona (9%) | *p*-Hidroxibenzofenona (64%)

Por eso se observa la acilación de fenoles en el anillo bajo las condiciones de Friedel-Crafts, ya que la presencia de cloruro de aluminio hace que la reacción quede sujeta al *control termodinámico* (*de equilibrio*).

La esterificación de Fischer, en la que se condensan un fenol y un ácido carboxílico en presencia de un catalizador ácido, no se usa para preparar ésteres de arilo.

24.10 CARBOXILACIÓN DE LOS FENOLES: LA ASPIRINA Y LA REACCIÓN DE KOLBE-SCHMITT

El éster de arilo mejor conocido es el ácido *O*-acetilsalicílico, llamado *aspirina*. Se prepara por acetilación del grupo hidroxilo fenólico del ácido salicílico:

$$\text{o-}HOC_6H_4CO_2H + CH_3COCCH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} \text{o-}CH_3COC_6H_4CO_2H + CH_3COH$$

Ácido salicílico (ácido *o*-hidroxibenzoico) | Anhídrido acético | Ácido *O*-acetilsalicílico (aspirina) | Ácido acético

Una entretenida reseña de la historia de la aspirina se puede ver en el libro *The Aspirin Wars: Money, Medicine, and 100 Years of Rampant Competition*, de Charles C. Mann, publicado en 1991.

La aspirina posee varias propiedades que la hacen un fármaco muy recomendable. Es un analgésico efectivo para combatir los dolores de cabeza. También es un agente antiinflamatorio que proporciona cierto alivio en la inflamación causada por la artritis, así como por lesiones menores. Es una sustancia antipirética, esto es, reduce la fiebre. Alguna vez fue un misterio la forma de acción de la aspirina, actualmente ya no lo es y se describe en la sección 26.6. En Estados

Unidos se producen anualmente más de 40 millones de libras de aspirina, que equivalen a 300 tabletas al año por cada hombre, mujer y niño.

El compuesto clave en la síntesis de la aspirina, el ácido salicílico, se prepara a partir del fenol, con un proceso que Hermann Kolbe, químico alemán, descubrió en el siglo XIX. En la síntesis de Kolbe, también llamada **reacción de Kolbe-Schmitt**, se calienta fenóxido de sodio con dióxido de carbono a presión, y después se acidula la mezcla de reacción para obtener el ácido salicílico:

ONa → (CO_2, 125°C, 100 atm) → OH, CO_2Na → (H_3O^+) → OH, CO_2H

Fenóxido de sodio — Salicilato de sodio — Ácido salicílico (79%)

Aunque un grupo hidroxilo activa fuertemente un anillo aromático ante el ataque electrofílico, un sustituyente oxianión es un activador todavía más poderoso. La deslocalización electrónica en el anión fenóxido confiere una mayor densidad electrónica en las posiciones orto y para respecto al oxígeno.

Es la misma descripción de resonancia que se muestra en la sección 24.4.

El mayor carácter nucleofílico del anillo le permite reaccionar con dióxido de carbono. Se forma un intermediario que no es más que la forma cetónica del anión salicilato:

Anión fenóxido (base más fuerte) — Dióxido de carbono — Cicloxadienona intermediaria — Anión salicilato (base más débil)

La reacción de Kolbe-Schmitt es un proceso de equilibrio gobernado por control termodinámico. La posición del equilibrio favorece la formación de la base más débil (ion salicilato) a expensas de la más fuerte (ion fenóxido). También la pronunciada tendencia a la sustitución en orto en lugar de para se debe al control termodinámico. El anión salicilato es una base más débil que el *p*-hidroxibenzoato, y predomina en el equilibrio.

O^- + CO_2 ⇌ OH, CO_2^- y no ^-O_2C, OH

Ion fenóxido (base más fuerte: pK_a del ácido conjugado: 10) — Dióxido de carbono — Anión salicilato (base más débil: pK_a del ácido conjugado: 3) — Anión *p*-hidroxibenzoato (pK_a del ácido conjugado: 4.5)

El anión salicilato es una base más débil que el *p*-hidroxibenzoato, porque está estabilizado por un puente intramolecular de hidrógeno.

Puente intramolecular de hidrógeno en el anión salicilato

La reacción de Kolbe-Schmitt se ha aplicado en la preparación de otros ácidos *o*-hidroxibenzoicos. Los derivados alquilados del fenol se comportan en forma muy semejante al fenol mismo.

p-Cresol $\xrightarrow[\text{3. } H_3O^+]{\text{1. NaOH; 2. } CO_2\text{, 125°C, 100 atm}}$ Ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico (78%)

Los fenoles que poseen sustitutos de deslocalización electrónica por lo regular ofrecen pocos productos carboxilados, sus aniones fenóxidos derivados son menos simples y las constantes de equilibrio de su carboxilación son menores.

24.11 PREPARACIÓN DE LOS ÉTERES DE ARILO

Los éteres de arilo se preparan mejor con el método de Williamson (sección 16.6). La alquilación del oxígeno del hidroxilo de un fenol se hace con facilidad cuando un anión fenóxido reacciona con un halogenuro de alquilo.

$$ArO^- + R{-}X \xrightarrow{S_N2} ArOR + X^-$$

Anión fenóxido + Halogenuro de alquilo → Éter alquil arílico + Anión halogenuro

$$C_6H_5ONa + CH_3I \xrightarrow[\text{calor}]{\text{acetona}} C_6H_5OCH_3 + NaI$$

Fenóxido de sodio + Yodometano → Anisol (95%) + Yoduro de sodio

Tal como se hace de forma normal en la síntesis, simplemente se calienta una solución del fenol y del halogenuro de alquilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio.

Éste es un ejemplo de una reacción S_N2 en un disolvente polar aprótico.

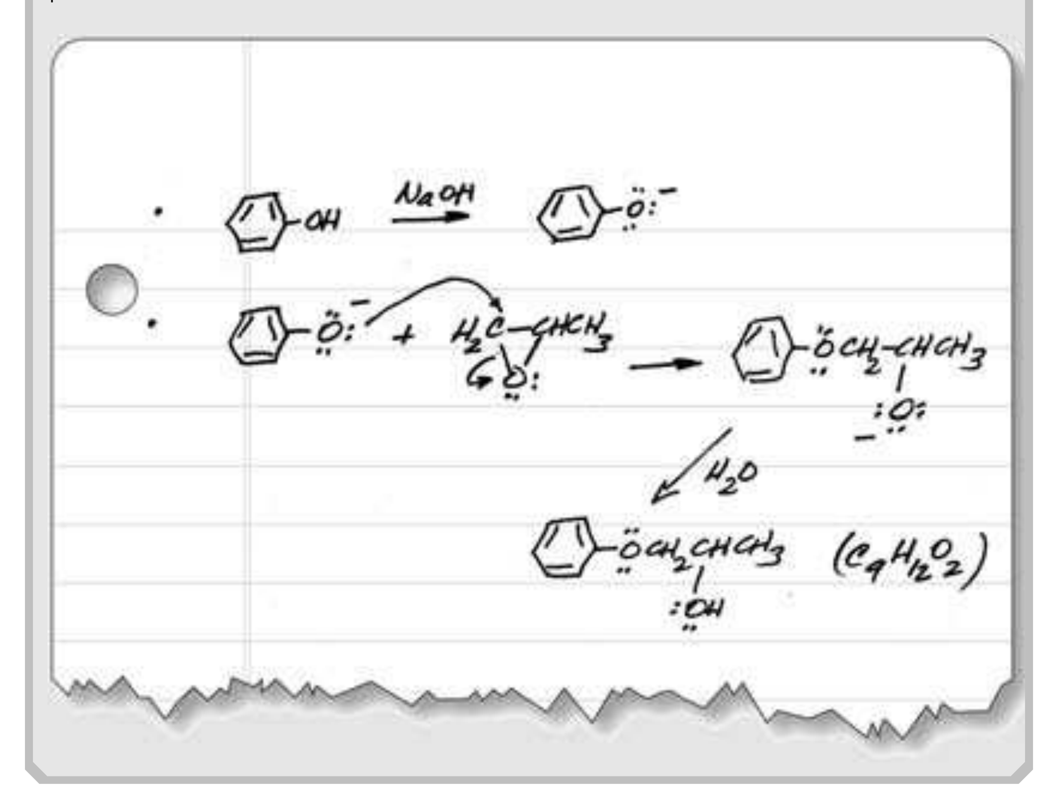
$$C_6H_5OH + H_2C{=}CHCH_2Br \xrightarrow[\text{acetona, calor}]{K_2CO_3} C_6H_5OCH_2CH{=}CH_2$$

Fenol + Bromuro de alilo → Éter alil fenílico (86%)

El halogenuro de alquilo debe ser del tipo que reaccione con facilidad mediante el mecanismo S_N2. Así, los halogenuros de metilo y los halogenuros de alquilo primario son los agentes alquilantes más efectivos. La eliminación compite con la sustitución cuando se usan halogenuros de alquilo secundarios, y es la única reacción que se observa con los halogenuros de alquilo terciarios.

PROBLEMA 24.8

La reacción del fenol con 1,2-epoxipropano en hidróxido de sodio acuoso, a 150°C, forma un solo producto, $C_9H_{12}O_2$, con 90% de rendimiento. Sugiera una estructura razonable para este compuesto.



La reacción de un ion alcóxido y un halogenuro de arilo se puede usar en la preparación de éteres alquil arílicos sólo cuando el halogenuro de arilo sea de la clase que reaccione rápidamente por el mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica aromática (sección 23.6).

F, NO_2 —($KOCH_3$ / CH_3OH, 25°C)→ OCH_3, NO_2

p-Fluoronitrobenceno → *p*-Nitroanisol (93%)

PROBLEMA 24.9

¿Cuál de las dos combinaciones de reactivos siguientes es más adecuada para preparar el éter fenil *p*-nitrofenílico?

Fluorobenceno y *p*-nitrofenóxido de sodio, o *p*-fluoronitrobenceno y fenóxido de sodio.

El agente naranja y la dioxina

El ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), que alguna vez se usó mucho como herbicida, se prepara con la reacción de la sal de sodio del 2,4,5-triclorofenol con ácido cloroacético:

2,4,5-Triclorofenolato de sodio + $ClCH_2CO_2H$ (Ácido cloroacético) ⟶ Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) (OCH_2CO_2H) + NaCl

La materia prima para este proceso, el 2,4,5-triclorofenol, se prepara tratando 1,2,4,5-tetraclorobenceno con una base acuosa. La sustitución nucleofílica aromática de uno de los cloros, por un mecanismo de adición-eliminación, forma el 2,4,5-triclorofenol:

1,2,4,5-Tetraclorobenceno $\xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ NaOH,\ H_2O}$ 2,4,5-Triclorofenol

Mientras se prepara el 2,4,5-triclorofenol, casi siempre se contamina con pequeñas cantidades de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina, mejor conocido como *dioxina*.

2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-*p*-dioxina
(dioxina)

La dioxina se conserva cuando el 2,4,5-triclorofenol se convierte en 2,4,5-T, y entra en el ambiente cuando el 2,3,5-T se rocía sobre la vegetación. En general, la cantidad de dioxina contenida en el 2,4,5-T es muy pequeña. El *agente naranja*, un defoliante basado en el 2,4,5-T, se usó en gran escala en la guerra de Vietnam, y contenía, aproximadamente, 2 ppm de dioxina.

Las pruebas con animales han revelado que la dioxina es una de las sustancias más tóxicas que se conocen. En los ratones es, aproximadamente, 2 000 veces más tóxica que la estricnina, y unas 150 000 veces más tóxica que el cianuro de sodio. Sin embargo, por fortuna, hay pruebas de que los humanos son mucho más resistentes a la dioxina que los animales de prueba, por lo que hasta ahora no ha habido muertes humanas a causa de la dioxina. Hasta ahora el síntoma más notable causado por la dioxina ha sido una grave afección cutánea llamada *cloracné*. Todavía está por resolverse el asunto de sus efectos a largo plazo. Un estudio realizado en 1991 de los registros de salud de más de 5 000 trabajadores que estuvieron expuestos a sustancias contaminadas con dioxina, indicó 15% de aumento de incidencia del cáncer, en comparación con los de un grupo de control. Los trabajadores que estuvieron expuestos a mayor concentración de dioxina durante periodos prolongados presentaron 50% de aumento en el riesgo de muerte por cáncer, en especial por sarcomas en tejidos blandos, en comparación con el grupo control.*

Desde 1979, en Estados Unidos se ha reglamentado el uso del 2,4,5-T. Es posible que la Agencia de Protección Ambiental de ese país clasifique algunas dioxinas como cancerígenos humanos "conocidos", y a otras como "probables", y que recomiende establecer más controles de seguridad en los procesos mediante los que se producen. Parece que, debido a las concentraciones decrecientes de dioxina en algunos suelos, los reglamentos existentes tienen cierto efecto.†

*Entre las propiedades biológicas de la dioxina está su capacidad de unirse a una proteína llamada receptor de ArH (hidrocarburos aromáticos). La dioxina no es un hidrocarburo, pero comparte ciertas propiedades estructurales con los hidrocarburos aromáticos. Trate de construir los modelos moleculares de la dioxina y del antraceno para observar esas semejanzas.

†Para conocer una descripción detallada de las fuentes y los efectos biológicos de las dioxinas, vea el artículo "Dioxins, Not Doomsday", en el ejemplar de diciembre de 1999 del *Journal of Chemical Education*, pp. 1662-1666.

24.12 RUPTURA DE LOS ÉTERES DE ARILO POR HALOGENUROS DE HIDRÓGENO

La ruptura de los *éteres dialquílicos* por los halogenuros de hidrógeno se describió en la sección 16.8, donde se hizo notar que se produce el mismo par de halogenuros de alquilo, independientemente del orden en que se rompan los enlaces carbono-oxígeno del éter.

$$\underset{\text{Éter dialquílico}}{ROR'} + \underset{\text{Halogenuro de hidrógeno}}{2HX} \longrightarrow \underset{\text{Dos halogenuros de alquilo}}{RX + R'X} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

La ruptura de los *éteres alquil arílicos* por los halogenuros de arilo siempre se lleva a cabo de tal manera que se rompe el enlace alquilo-oxígeno, y se forma un halogenuro de alquilo y un fenol como productos *finales*. Por lo general, se usa bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno.

$$ArOR + HX \longrightarrow ArOH + RX$$

Éter alquil arílico — Halogenuro de hidrógeno — Fenol — Halogenuro de alquilo

Como los fenoles no se convierten en halogenuros de arilo por la reacción con halogenuros de hidrógeno, la reacción ya no avanza más de lo indicado en la ecuación general anterior. Por ejemplo,

Guayacol (OCH_3, OH) $\xrightarrow[\text{calor}]{HBr}$ Pirocatecol (85 a 87%) + CH_3Br Bromuro de metilo (57 a 72%)

El *guayacol* se obtiene por tratamiento químico del *guayacán* o *palo santo*, madera de una especie de árbol que crece en climas templados. A veces se usa como expectorante para aliviar la congestión bronquial.

El primer paso en la reacción de un éter alquil arílico con un halogenuro de hidrógeno es la protonación del oxígeno para formar un ion alquilariloxonio:

$$Ar\ddot{O}R + H{-}\ddot{X}: \xrightleftharpoons{\text{rápida}} Ar\overset{+}{O}(R)H + :\ddot{X}:^{-}$$

Éter alquil arílico — Halogenuro de hidrógeno — Ion alquilariloxonio — Ion halogenuro

A esto le sigue un paso de sustitución nucleofílica:

$$Ar\overset{+}{O}(R)H + :\ddot{X}:^{-} \xrightleftharpoons{\text{lenta}} Ar\ddot{O}H + R\ddot{X}:$$

Ion alquilariloxonio — Ion halogenuro — Fenol — Halogenuro de alquilo

El ataque del halogenuro nucleofílico siempre se hace en el carbono con hibridación sp^3 del grupo alquilo, y es análogo al que sucede en la ruptura de los éteres dialquílicos. La sustitución nucleofílica *aromática* no se lleva a cabo bajo estas condiciones.

24.13 REARREGLO DE CLAISEN DE ÉTERES ALIL ARÍLICOS

Los éteres alil arílicos tienen una reacción interesante al ser calentados, llamada **rearreglo de Claisen**. El grupo alilo migra del oxígeno al carbono del anillo que está en posición orto respecto a ese oxígeno.

$$C_6H_5OCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{200°C} o\text{-}HOC_6H_4CH_2CH{=}CH_2$$

Éter alil fenílico — *o*-Alilfenol (73%)

El éter alil fenílico se prepara por reacción de fenol con bromuro de alilo, como se describió en la sección 24.11.

Al marcar el grupo alilo con carbono 14 se observa que el carbono terminal del grupo alilo es el que se enlaza con el anillo, y parece indicar un mecanismo que implica una reorganización electrónica concertada en el primer paso. A este paso sigue la enolización de la ciclohexadienona resultante, para regenerar el anillo aromático.

$* = {}^{14}C$

rearreglo → enolización →

Éter alil fenílico 6-Alil-2,4-ciclohexadienona *o*-Alilfenol

PROBLEMA 24.10

El mecanismo del rearreglo de Claisen de otros éteres alílicos del fenol es análogo al del éter alil fenílico. ¿Cuál es el producto del rearreglo de Claisen del $C_6H_5OCH_2CH{=}CHCH_3$?

El estado de transición para el primer paso del rearreglo de Claisen tiene mucho en común con el estado de transición de la cicloadición de Diels-Alder. Ambos implican una reorganización concertada de seis electrones.

pasando por pasando por

Rearreglo de Claisen Cicloadición de Diels-Alder

El rearreglo de Claisen es un ejemplo de **rearreglo sigmatrópico**. Un rearreglo de este tipo se caracteriza por un estado de transición en el que un enlace σ migra de un extremo de un sistema de electrones π conjugado al otro. En este caso, el enlace σ con el oxígeno de un extremo de una unidad de alilo se rompe, y se reemplaza por un enlace σ con el carbono del anillo en el otro extremo.

24.14 OXIDACIÓN DE LOS FENOLES: QUINONAS

Los fenoles se oxidan con más facilidad que los alcoholes; para este fin se ha usado una gran cantidad de agentes oxidantes inorgánicos. Las oxidaciones de fenol más usadas por el químico orgánico son las que implican derivados del 1,2-bencenodiol (pirocatecol) y 1,4-bencenodiol (hidroquinona). La oxidación de compuestos de este tipo, con óxido de plata o con ácido crómico, forma compuestos dicarbonílicos conjugados llamados **quinonas**.

$\xrightarrow[H_2SO_4,\ H_2O]{Na_2Cr_2O_7}$

Hidroquinona *p*-Benzoquinona (76 a 81%)

El óxido de plata es un agente oxidante débil.

$\xrightarrow[\text{éter}]{Ag_2O}$

4-Metilpirocatecol (4-metil-1,2-bencenodiol) 4-Metil-1,2-benzoquinona (68%)

Las quinonas tienen color: por ejemplo, la *p*-benzoquinona es amarilla. Muchas son de origen natural y se han usado como colorantes. La *alizarina* es un pigmento rojo extraído de las raíces de la *rubia* o *granza*. Su preparación a partir del antraceno, derivado del alquitrán de hulla, fue un gran paso en el desarrollo de la industria de los colorantes sintéticos, en 1868.

O OH OH O

Alizarina

Las quinonas basadas en el sistema de anillos de antraceno se llaman *antraquinonas*. La alizarina es un ejemplo de un *colorante de antraquinona*.

El proceso de oxidación-reducción que relaciona la hidroquinona con la benzoquinona implica dos transferencias de un electrón:

:ÖH ⇌ :Ö· + H^+ + e^-
:ÖH :ÖH

Hidroquinona

:Ö· ⇌ :Ö + H^+ + e^-
:ÖH :Ö

Benzoquinona

La fácil reversibilidad de esta reacción es esencial en la función que desempeñan las quinonas en la respiración celular, el proceso mediante el cual un organismo usa oxígeno molecular para convertir su alimento en dióxido de carbono, agua y energía. Los electrones no se transfieren directamente de la molécula del sustrato al oxígeno, sino a través de una *cadena de transporte de electrones* donde interviene una sucesión de reacciones de oxidación-reducción. Un componente clave de esta cadena de transporte de electrones es la sustancia llamada *ubiquinona* o coenzima Q:

O
CH_3O CH_3
CH_3
CH_3O $(CH_2CH{=}CCH_2)_nH$ $n = 6–10$
O

Ubiquinona (coenzima Q)

El nombre *ubiquinona* es una forma corta de *quinona ubicua*, término acuñado para indicar que esta sustancia se encuentra en todas las células. La longitud de su cadena lateral varía entre distintos organismos; la forma más común en los vertebrados tiene $n = 10$, y en las levaduras y las plantas se encuentran ubiquinonas en las que $n = 6$ a 9.

Otra quinona de gran importancia fisiológica es la vitamina K. En este caso “K” quiere decir *koagulation* (en danés), porque se identificó que esta sustancia es esencial para la coagulación normal de la sangre.

$CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2(CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2)_3H$

Vitamina K

Una parte de la vitamina K que necesitan los humanos la obtienen de su dieta normal, pero en mayor proporción la obtienen de su flora intestinal.

Flora intestinal es el término general para referirse a las bacterias, levaduras y hongos que viven en el intestino grueso.

24.15 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS FENOLES

Infrarrojo: En los espectros de IR de los fenoles se combinan las propiedades de los alcoholes y de los compuestos aromáticos. Las absorbencias de hidroxilo debidas al alargamiento del O—H se encuentran en la región de 3 600 cm^{-1}, y la banda causada por el alargamiento de C—O aparece alrededor de los 1 200 a 1 500 cm^{-1}. Estas propiedades se pueden ver en el espectro de IR del *p*-cresol de la figura 24.3.

RMN de ^1H: Con frecuencia, las señales de los protones del hidroxilo de los fenoles, en la espectroscopia de RMN de ^1H, son anchas, y su desplazamiento químico, al igual que su acidez, está entre el de los alcoholes y el de los ácidos carboxílicos. El intervalo es δ 4 a 12, y el desplazamiento químico exacto depende de la concentración, el disolvente y la temperatura. El protón fenólico en el espectro de RMN de ^1H del *p*-cresol, por ejemplo, aparece en δ 5.1 (figura 24.4).

RMN de ^{13}C: En comparación con el del C—H, el carbono del C—O de un fenol está desprotegido unas 25 ppm. Por ejemplo, en el caso del *m*-cresol, el carbono del C—O presenta la señal a campo más bajo.

El espectro de RMN de ^{13}C del *m*-cresol se presentó en el capítulo 13 (figura 13.24).

OH 155.1, 116.1, 139.8, CH_3 21.3, 121.7, 129.4, 112.3

Desplazamientos químicos de ^{13}C del *m*-cresol δ (ppm)

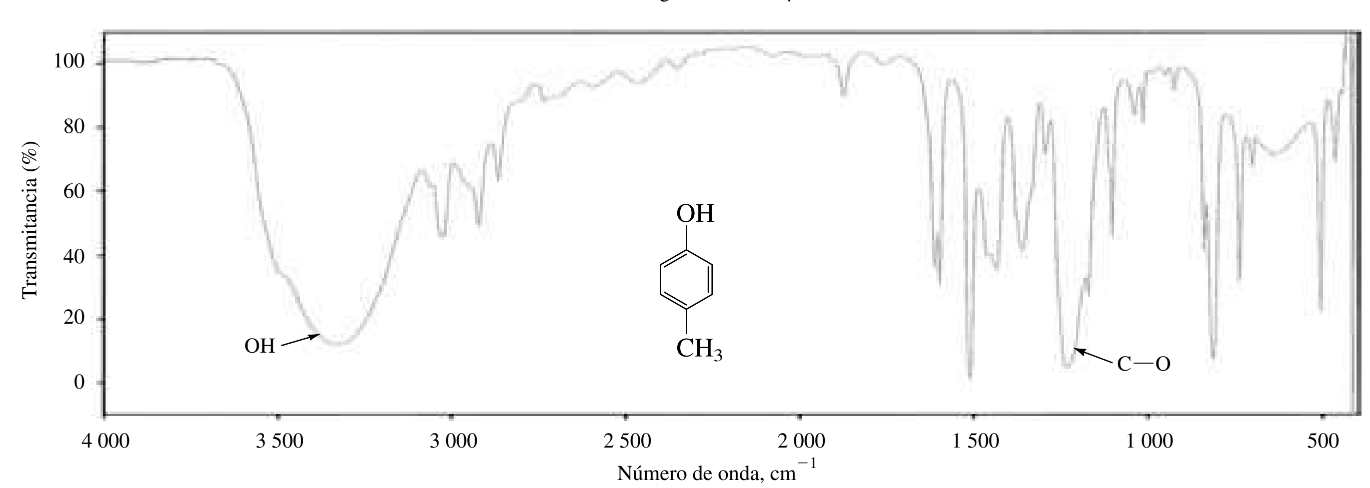


FIGURA 24.3 Espectro de infrarrojo del *p*-cresol.

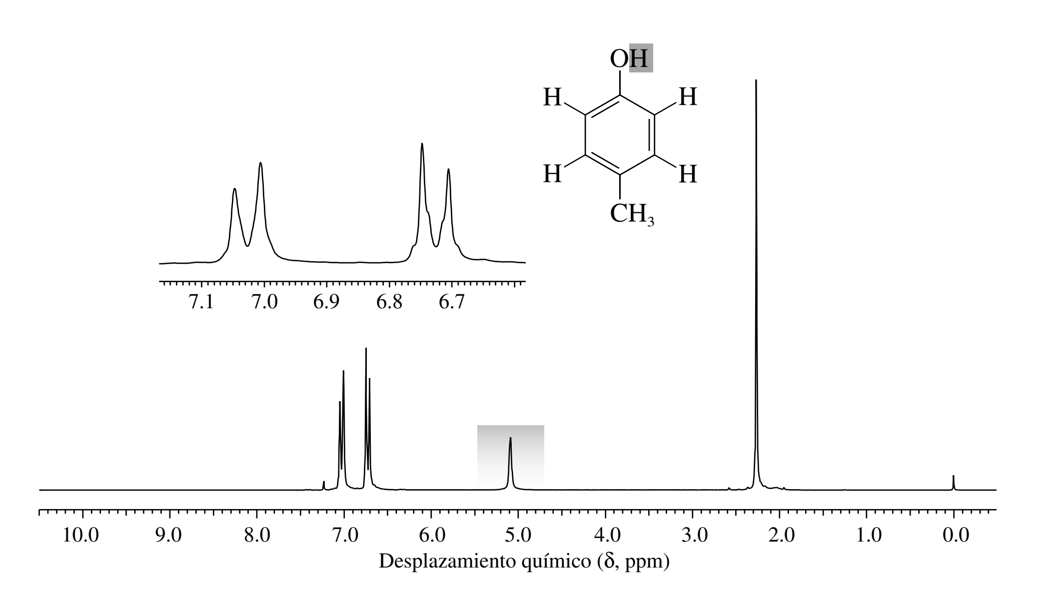


FIGURA 24.4 Espectro de RMN de ^{1}H del *p*-cresol a 200 MHz.

Observe también que los carbonos más protegidos del anillo aromático son aquellos que están en orto y para respecto al grupo hidroxilo, lo que confirma la experiencia de que el grupo OH dona electrones de preferencia a esas posiciones.

UV-VIS: Igual que con las arilaminas (sección 22.19), se consigue información observando el comportamiento de los fenoles en los espectros de UV-VIS, en términos de la forma en que el grupo OH afecta al cromóforo benceno.

C$_6$H$_5$—X

	X	**$\lambda_{máx}$ (*nm*)**
Benceno	H	204, 256
Anilina	NH_2	230, 280
Ion anilinio	NH_3^+	203, 254
Fenol	OH	210, 270
Ion fenóxido	O^-	235, 287

Un grupo OH afecta al espectro de UV-VIS del benceno en forma parecida a la de un grupo NH_2, pero en menor grado. Sin embargo, en solución básica, donde el OH se convierte en O^-, el desplazamiento a mayores longitudes de onda es mayor que el de un grupo NH_2.

Espectrometría de masa: La cima de un ion molecular es por lo general bastante prominente en el espectro de masa de los fenoles. Es, por ejemplo, el punto más intenso en el fenol.

24.16 RESUMEN

Sección 24.1 El fenol es tanto una sustancia industrial importante como el precursor de una clase grande de compuestos distribuidos en los productos naturales. Aunque *bencenol* es el nombre sistemático del C_6H_5OH, las reglas de la IUPAC permiten usar *fenol*. Los derivados sustituidos se nombran con base en el fenol, como compuesto padre.

Sección 24.2 Los fenoles son compuestos polares, pero menos que los alcoholes. Se asemejan a las arilaminas porque tienen un anillo aromático rico en electrones.

Sección 24.3 El grupo —OH de los fenoles les permite participar en puentes de hidrógeno. Eso contribuye a los mayores puntos de ebullición y mayor solubilidad en agua de los compuestos fenólicos, en comparación con los arenos y los halogenuros de arilo.

Sección 24.4 Los fenoles tienen valores de pK_a de aproximadamente 10, y son ácidos más fuertes que los alcoholes, pero más débiles que los ácidos carboxílicos. Se convierten cuantitativamente en aniones fenóxido al tratarlos con hidróxido de sodio acuoso.

$$ArOH + NaOH \rightarrow ArONa + H_2O$$

Sección 24.5 Los sustituyentes donadores de electrones, unidos al anillo, tienen un efecto mínimo sobre la acidez de los fenoles. Los grupos que atraen electrones con fuerza aumentan la acidez. El compuesto 3-(trifluorometil)-4-nitrofenol, por ejemplo, es 10 000 veces más ácido que el fenol.

OH

CF_3

NO_2

3-(Trifluorometil)-4-nitrofenol:
pK_a = 6.0

Sección 24.6 En la tabla 24.3 se mostraron los principales métodos industriales de preparación del fenol. En general, las síntesis de los fenoles en el laboratorio se hacen por hidrólisis de sales de arildiazonio.

$$ArNH_2 \xrightarrow{NaNO_2,\ H_3O^+} Ar\overset{+}{N}\equiv N: \xrightarrow[calor]{H_2O} ArOH$$

Arilamina — Ion arildiazonio — Un fenol

$$CH_3O\text{-}C_6H_3(F)\text{-}NH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O,\ calor]{1.\ NaNO_2,\ H_2SO_4,\ H_2O} CH_3O\text{-}C_6H_3(F)\text{-}OH$$

3-Fluoro-4-metoxianilina — 3-Fluoro-4-metoxifenol (70%)

Sección 24.7 Muchos fenoles se encuentran en la naturaleza.

CH_3O

HO—(anillo)—$CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

Zingerona
(causante del intenso sabor del jengibre)

Sección 24.8 El grupo hidroxilo en un fenol es un sustituyente fuertemente activador, y en el fenol y sus derivados se efectúa la sustitución electrofílica aromática. En la tabla 24.4 se presentaron ejemplos característicos.

Sección 24.9 Al reaccionar con cloruros de acilo y anhídridos de ácido, los fenoles pueden sufrir acilación del grupo hidroxilo (O-acilación), o bien, acilación del anillo (C-acilación). El producto de la C-acilación es más estable, y predomina bajo condiciones de control termodinámico cuando está presente cloruro de aluminio (vea el método 6, tabla 24.4, sección 24.8). La O-acilación es más rápida que la C-acilación, y los ésteres de arilo se forman bajo condiciones de control cinético.

$$\text{ArOH} + \text{RCX} \longrightarrow \text{ArOCR} + \text{HX}$$

(RCX and ArOCR each carry a C=O on the C.)

Un fenol — Agente acilante — Éster de arilo

$$o\text{-Nitrofenol} \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{CH}_3\text{COCCH}_3} \text{Acetato de } o\text{-nitrofenilo (93\%)}$$

(Reagent: acetic anhydride, with a C=O on each CO. Product: the OH becomes $OCCH_3$, with a C=O on the C; NO_2 in the ortho position.)

o-Nitrofenol — Acetato de *o*-nitrofenilo (93%)

Sección 24.10 La **síntesis de Kolbe-Schmitt** del ácido salicílico es un paso esencial en la preparación de la aspirina. Los fenoles y sus sales de sodio sufren una carboxilación orto muy regioselectiva al tratarlos con dióxido de carbono a temperatura y presión elevadas.

$$p\text{-}ter\text{-Butilfenóxido de sodio} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } CO_2\text{, calor, presión}} \text{Ácido 5-}ter\text{-butil-2-hidroxibenzoico (74\%)}$$

(Starting material: ONa and $C(CH_3)_3$ para on the ring. Product: OH, with CO_2H ortho to it and $C(CH_3)_3$ para.)

p-ter-Butilfenóxido de sodio — Ácido 5-*ter*-butil-2-hidroxibenzoico (74%)

Sección 24.11 Los aniones fenóxido son nucleofílicos ante los halogenuros de alquilo, y la preparación de los éteres alquil arílicos se logra con facilidad bajo condiciones S_N2.

$$\text{ArO}^- + \text{RX} \longrightarrow \text{ArOR} + \text{X}^-$$

Anión fenóxido — Halogenuro de alquilo — Éter alquil arílico — Anión halogenuro

$$o\text{-Nitrofenol} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3]{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}} \text{Éter butil } o\text{-nitrofenílico (75 a 80\%)}$$

(Product: NO_2 ortho to $OCH_2CH_2CH_2CH_3$.)

o-Nitrofenol — Éter butil *o*-nitrofenílico (75 a 80%)

Sección 24.12 La ruptura de los éteres alquil arílicos por los halogenuros de hidrógeno forma un fenol y un halogenuro de alquilo.

$$\text{ArOR} + \text{HX} \xrightarrow{\text{calor}} \text{ArOH} + \text{RX}$$

Éter alquil arílico — Halogenuro de hidrógeno — Un fenol — Halogenuro de alquilo

$$\text{Ácido } m\text{-metoxifenilacético} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{HI}} \text{Ácido } m\text{-hidroxifenilacético (72\%)} + CH_3I$$

(Starting material: CH_2CO_2H with CH_3O meta. Product: CH_2CO_2H with HO meta.)

Ácido *m*-metoxifenilacético — Ácido *m*-hidroxifenilacético (72%) — Yoduro de metilo

Sección 24.13 Al calentarlos, los éteres alil arílicos sufren un **rearreglo de Claisen** y forman *o*-alilfenoles. Una sustancia intermediaria es una ciclohexadienona, formada por una reorganización concertada de seis electrones π.

$OCH_2CH{=}CH_2$ / Br → (200°C) OH / Br / $CH_2CH{=}CH_2$ pasando por O / Br / $CH_2CH{=}CH_2$ / H

Éter alil *o*-bromofenílico — 2-Alil-6-bromofenol (82%) — 6-Alil-2-bromo-2,4-ciclohexadienona

Sección 24.14 La oxidación de 1,2- y 1,4-bencenodioles forma compuestos coloridos, llamados **quinonas**.

CH_3, H_3C, OH, H_3C, OH, CH_3 → (Ag_2O, éter dietílico) CH_3, H_3C, O, H_3C, O, CH_3

3,4,5,6-Tetrametil-1,2-bencenodiol — 3,4,5,6-Tetrametil-1,2-benzoquinona (81%)

Sección 24.15 Los espectros de IR y de RMN de ^1H de los fenoles se parecen a los de los alcoholes, excepto en que el protón del OH está algo menos protegido en un fenol que en un alcohol. En el espectro de RMN de ^{13}C, un grupo OH desprotege al carbono de un anillo aromático al cual está unido. Un grupo OH causa un desplazamiento en el espectro de UV-VIS del benceno a mayores longitudes de onda. Este efecto es bastante grande en solución básica, por la conversión del OH a O^-.

PROBLEMAS

24.11 Las reglas de la IUPAC permiten usar nombres comunes para varios fenoles y éteres arílicos comunes. Aquí se mencionan los nombres comunes junto con sus nombres sistemáticos. Escriba la estructura de cada compuesto.

a) *Vainillina* (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído): un componente del aceite de vainilla, que origina su aroma característico.

b) *Timol* (2-isopropil-5-metilfenol): se encuentra en el aceite de tomillo.

c) *Carvacrol* (5-isopropil-2-metilfenol): se encuentra en el aceite de tomillo y mejorana.

d) *Eugenol* (4-alil-2-metoxifenol): se obtiene del aceite de clavo.

e) *Ácido gálico* (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico): se prepara por la hidrólisis de los taninos, a su vez derivados vegetales.

f) *Alcohol salicílico* (alcohol *o*-hidroxibencílico): se obtiene de la corteza de los árboles álamo y sauce.

24.12 Indique el nombre de cada uno de los compuestos siguientes:

a) OH, CH_2CH_3, NO_2

b) OH, NO_2, CH_2CH_3

c) HO—C₆H₃(Cl)—CH_2—C₆H₅ (2-cloro-4-bencilfenol)

d)

OCH_3; H_3C, CH_3; $CH(CH_3)_2$

e) Cl, Cl, $OCCl_3$ con C=O: $\overset{O}{\|}$ $OCCCl_3$

24.13 Escriba una ecuación química balanceada para cada una de las reacciones siguientes:

a) Fenol + hidróxido de sodio
b) El producto de la parte *a*) + bromuro de etilo
c) El producto de la parte *a*) + *p*-toluenosulfonato de butilo
d) El producto de la parte *a*) + anhídrido acético
e) *o*-Cresol + cloruro de benzoílo
f) *m*-Cresol + óxido de etileno
g) 2,6-Diclorofenol + bromo
h) *p*-Cresol + bromo acuoso en exceso
i) Éter fenil isopropílico + bromuro de hidrógeno en exceso + calor

24.14 ¿Cuál fenol de cada uno de los pares siguientes es más ácido? Justifique su elección.

a) 2,4,6-Trimetilfenol o 2,4,6-trinitrofenol
b) 2,6-Diclorofenol o 3,5-diclorofenol
c) 3-Nitrofenol o 4-nitrofenol
d) Fenol o 4-cianofenol
e) 2,5-Dinitrofenol o 2,6-dinitrofenol

24.15 En cada uno de los pares siguientes seleccione la reacción que se efectúe con mayor velocidad. Explique su razonamiento.

a) Hidrólisis básica de acetato de fenilo o de acetato de *m*-nitrofenilo
b) Hidrólisis básica de acetato de *m*-nitrofenilo o de acetato de *p*-nitrofenilo
c) Reacción de bromuro de etilo con fenol, o con la sal de sodio del fenol.
d) Reacción de óxido de etileno con la sal de sodio del fenol, o con la sal de sodio del *p*-nitrofenol
e) Bromación del fenol, o del acetato de fenilo

24.16 El pentafluorofenol se prepara en realidad calentando hexafluorobenceno con hidróxido de potasio en alcohol *ter*-butílico:

$$C_6F_6 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. KOH, }(CH_3)_3COH,\text{ reflujo, 1 h}} C_6F_5OH$$

Hexafluorobenceno — Pentafluorofenol (71%)

¿Cuál es el mecanismo más razonable para esta reacción? Haga comentarios acerca de la facilidad comparativa con la que se lleva a cabo esta conversión.

24.17 Cada una de las reacciones siguientes han aparecido en las publicaciones químicas, y se llevan a cabo muy bien y con buen rendimiento. Identifique el producto orgánico principal en cada caso.

a) 2-metoxifenol (OH, OCH_3) + $H_2C{=}CHCH_2Br$ $\xrightarrow[\text{acetona}]{K_2CO_3}$

b) C_6H_5ONa + $ClCH_2CH(OH)CH_2OH$ $\longrightarrow$

c) 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (HO, OCH_3, CHO) $\xrightarrow[\text{ácido acético, calor}]{HNO_3}$

d) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-C_6H_4-OCH_2CH{=}CH_2$ $\xrightarrow{\text{calor}}$

e) 2-etoxi-4-nitrofenol (OH, OCH_2CH_3, NO_2) + Br_2 $\xrightarrow{\text{ácido acético}}$

f) 2-clorohidroquinona (OH, Cl, OH) $\xrightarrow[H_2SO_4]{K_2Cr_2O_7}$

g) acetato de 2-metil-5-isopropilfenilo (CH_3, $O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, $CH(CH_3)_2$) $\xrightarrow{AlCl_3}$

h) 2,6-dimetilfenol (H_3C, OH, CH_3) + 1-cloro-4-nitrobenceno (Cl, NO_2) $\xrightarrow[\text{sulfóxido de dimetilo, 90°C}]{NaOH}$

i) 2,5-diclorofenol (Cl, OH, Cl) + $2Cl_2$ $\xrightarrow{\text{ácido acético}}$

j) [2-metilanilina (o-toluidina; CH_3, NH_2)] + [salicilato de fenilo: anillo con OH y $C(=O)-O-C_6H_5$] $\xrightarrow{\text{calor}}$

k) [2,4,5-triclorofenol: OH, Cl, Cl, Cl] + $C_6H_5\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^-$ $\longrightarrow$

24.18 En la siguiente ecuación se describe una síntesis del analgésico *fenacetina*. ¿Cuál es la estructura de la fenacetina?

$$p\text{-Nitrofenol} \xrightarrow[\text{2. Fe, HCl; después } HO^- \quad \text{3. } CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3]{\text{1. } CH_3CH_2Br,\ NaOH} \text{Fenacetina}$$

24.19 Identifique los compuestos A a C en la secuencia de síntesis representada por las ecuaciones *a*) a *c*).

a) Fenol + H_2SO_4 $\xrightarrow{\text{calor}}$ Compuesto A ($C_6H_6O_7S_2$)

b) Compuesto A + Br_2 $\xrightarrow[\text{2. } H^+]{\text{1. } HO^-}$ Compuesto B ($C_6H_5BrO_7S_2$)

c) Compuesto B + H_2O $\xrightarrow[\text{calor}]{H^+}$ Compuesto C (C_6H_5BrO)

24.20 En el tratamiento del 3,5-dimetilfenol con ácido nítrico diluido, seguido por destilación por arrastre con vapor de la mezcla de reacción, se obtuvo un compuesto A ($C_8H_9NO_3$, p. f. 66°C) con 36% de rendimiento. El residuo no volátil de la destilación por arrastre con vapor formó un producto B ($C_8H_9NO_3$, p. f. 108°C) con 25% de rendimiento, al extraerlo con cloroformo. Identifique los compuestos A y B.

24.21 Describa una síntesis razonable del éter fenil 4-nitrofenílico a partir de clorobenceno y fenol.

24.22 Como alergeno, para fines de prueba, el 3-pentadecilcatecol sintético es más útil que el veneno natural de los extractos de la hiedra venenosa (del cual es un componente). Es un sólido cristalino estable y se prepara bien, en forma pura, a partir de materias primas que se consiguen con facilidad. Describa una síntesis razonable de este compuesto a partir del 2,3-dimetoxibenzaldehído, y todos los reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios.

[Estructura: anillo bencénico con OH, OH y $(CH_2)_{14}CH_3$]

3-Pentadecilcatecol

24.23 Describa un esquema para llevar a cabo la síntesis siguiente. (En la síntesis que aparece en publicaciones, se requirieron cuatro operaciones separadas.)

[Reactivo: anillo con OH, CH_3O, H_3C, $O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$] $\longrightarrow$ [Producto: anillo con OCH_3, CH_3O, $CH_2CH{=}CH_2$, H_3C, OH]

24.24 En una reacción general llamada *rearreglo ciclohexadienona-fenol*, las ciclohexadienonas se convierten en fenoles bajo las condiciones de catálisis ácida. Un ejemplo es el siguiente:

O OH H_3O^+

(100%)

Escriba un mecanismo razonable para esta reacción.

24.25 El tratamiento del ácido *p*-hidroxibenzoico con bromo acuoso causa desprendimiento de dióxido de carbono, y la formación de 2,4,6-tribromofenol. Explique lo que sucede.

24.26 El tratamiento de fenol con bromo acuoso en exceso es, en realidad, más complicado de lo que se esperaba. Se forma rápidamente un precipitado blanco que, al examinarlo con detalle, no es 2,4,6-tribromofenol, sino 2,4,4,6-tetrabromociclohexadienona. Explique la formación de este producto.

24.27 El tratamiento del 2,4,6-tri-*ter*-butilfenol con bromo en ácido acético frío forma el compuesto $C_{18}H_{29}BrO$ con rendimiento cuantitativo. El espectro de infrarrojo de este compuesto contiene absorciones en 1 630 y 1 655 cm^{-1}. Su espectro de RMN de ^1H sólo muestra tres señales (todas singuletes) en δ 1.2, 1.3 y 6.9, en la relación 9:18:2. ¿Cuál es una estructura razonable de ese compuesto?

24.28 El compuesto A sufre la hidrólisis de su función acetal en ácido sulfúrico diluido, y produce 1,2-etanodiol y el compuesto B ($C_6H_6O_2$), con p. f. 54°C. El compuesto B muestra una banda de alargamiento del carbonilo en el infrarrojo, a 1 690 cm^{-1}, y tiene dos singuletes en su espectro de RMN de ^1H, a δ 2.9 y 6.7, en la relación 2:1. Al reposar en agua o etanol, el compuesto B se convierte muy bien en una sustancia isomérica, el compuesto C, con p. f. 172 a 173°C. El compuesto C no tiene bandas atribuibles a grupos carbonilo en su espectro de infrarrojo. Identifique los compuestos B y C.

O O O

Compuesto A

24.29 Uno de los procesos industriales para la preparación del fenol, que se describió en la sección 24.6, incluye un rearreglo del hidroperóxido de cumeno, catalizado por ácido, como paso clave. Esta reacción se efectúa a través de un hemiacetal intermediario:

$$C_6H_5C(CH_3)_2OOH \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} C_6H_5OC(CH_3)_2OH \xrightarrow{H_2O} C_6H_5OH + CH_3CCH_3 \text{ (C=O)}$$

Hidroperóxido de cumeno — Hemiacetal — Fenol — Acetona

En la sección 17.8 se estudió la relación entre los hemiacetales, las cetonas y los alcoholes; la formación de fenol y acetona no es más que un ejemplo de la hidrólisis de los hemiacetales. La formación del hemiacetal intermediario es un paso clave en el procedimiento de síntesis; es el paso en el que se genera el enlace arilo-oxígeno. ¿Puede usted sugerir un mecanismo razonable para este paso?

24.30 Identifique los compuestos siguientes, con base en la información proporcionada:

a) $C_9H_{12}O$; sus espectros de IR y de RMN de ^{13}C se muestran en la figura 24.5.

b) $C_9H_{11}BrO$; sus espectros de IR y de RMN de ^{13}C se ven en la figura 24.6.

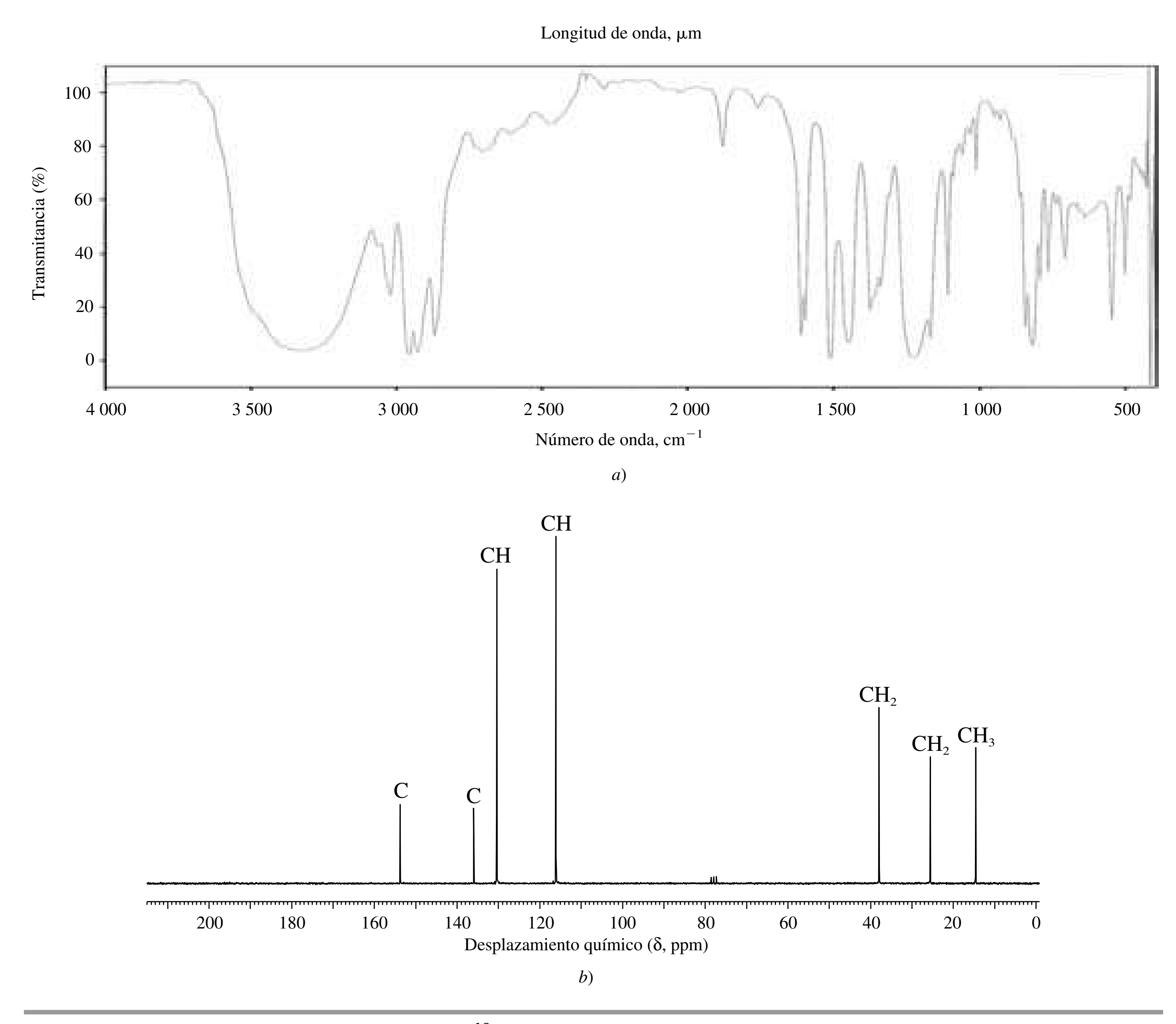


FIGURA 24.5 Espectros de *a*) infrarrojo y *b*) RMN de ^{13}C del compuesto $C_9H_{12}O$ (problema 24.30*a*).

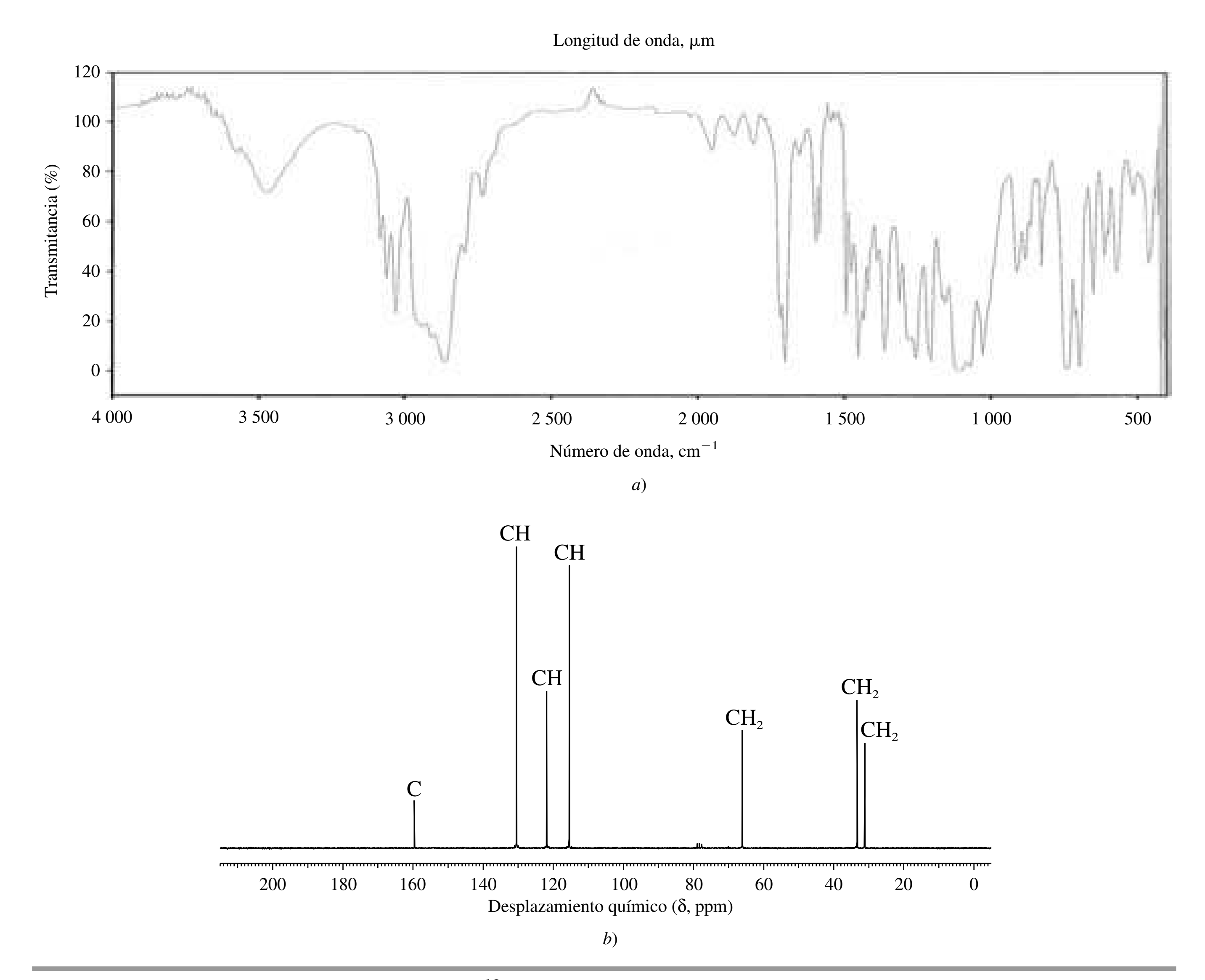
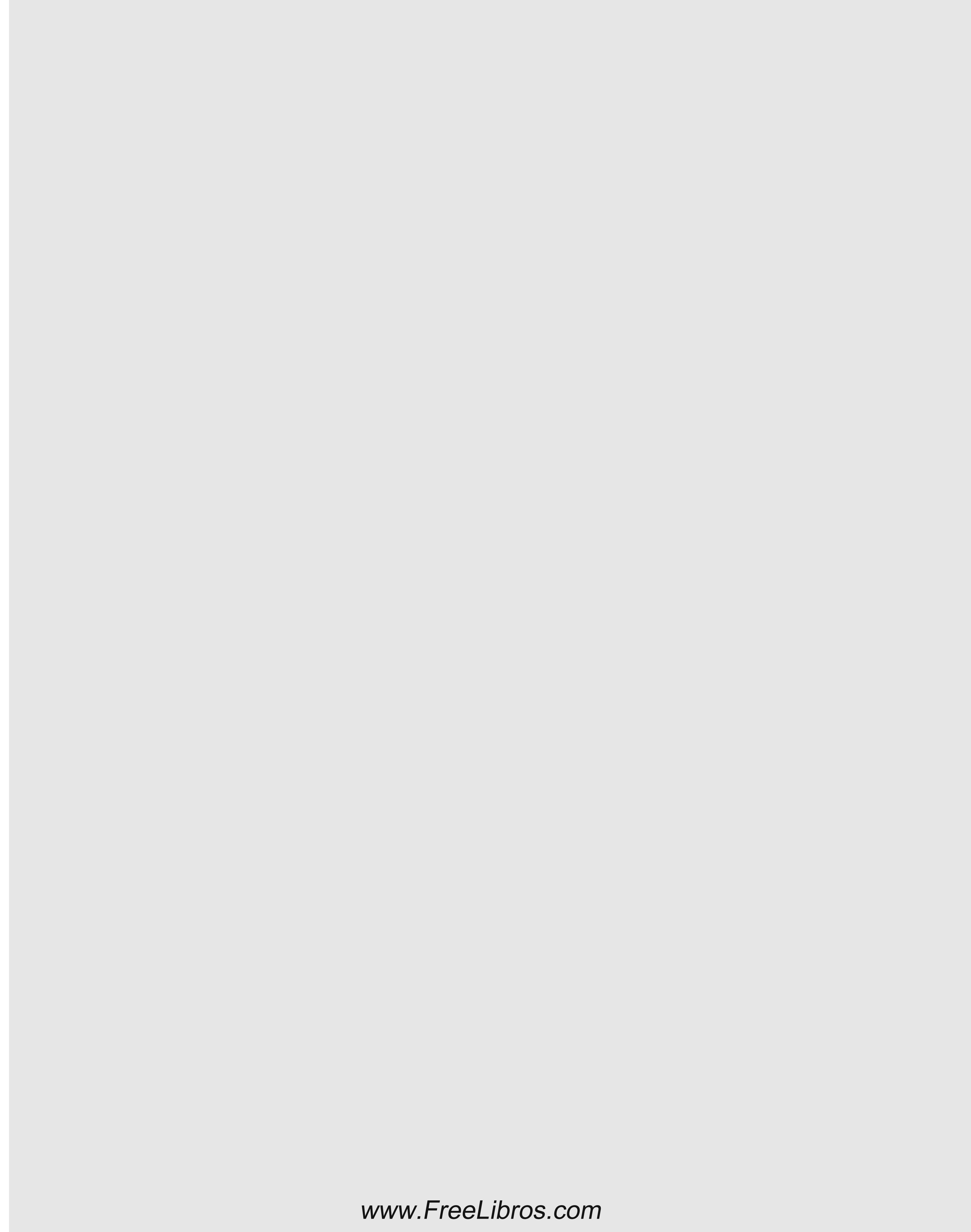


FIGURA 24.6 Espectros de *a*) infrarrojo y *b*) RMN de ^{13}C del compuesto $C_9H_{11}BrO$ (problema 24.30*b*).





Carbohidratos

Esbozo del capítulo

25.1 CLASIFICACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS . . . 1040
25.2 PROYECCIONES DE FISCHER Y NOTACIÓN D-L . . . 1040
25.3 LAS ALDOTETROSAS . . . 1042
25.4 ALDOPENTOSAS Y ALDOHEXOSAS . . . 1043
25.5 MNEMOTECNIA PARA LAS CONFIGURACIONES DE LOS CARBOHIDRATOS . . . 1045
25.6 FORMAS CÍCLICAS DE LOS CARBOHIDRATOS: FORMAS DE FURANOSA . . . 1045
25.7 FORMAS CÍCLICAS DE LOS CARBOHIDRATOS: FORMAS DE PIRANOSA . . . 1049
25.8 MUTARROTACIÓN . . . 1052
25.9 CETOSAS . . . 1053
25.10 DESOXIAZÚCARES . . . 1054
25.11 AMINOAZÚCARES . . . 1055
25.12 CARBOHIDRATOS DE CADENA RAMIFICADA . . . 1056
25.13 GLICÓSIDOS . . . 1056
25.14 DISACÁRIDOS . . . 1059
25.15 POLISACÁRIDOS . . . 1060
■ *¡Qué dulce!* . . . 1061
25.16 DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS CARBOHIDRATOS . . . 1063

CAPÍTULO 25

25.17 REDUCCIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS 1063
25.18 OXIDACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS 1064
25.19 FORMACIÓN DE CIANHIDRINAS Y EXTENSIÓN DE LA CADENA 1067
25.20 EPIMERIZACIÓN, ISOMERIZACIÓN Y RUPTURA RETRO-ALDÓLICA 1068
25.21 ACILACIÓN Y ALQUILACIÓN DE GRUPOS HIDROXILO EN LOS CARBOHIDRATOS 1070
25.22 OXIDACIÓN DE CARBOHIDRATOS CON ÁCIDO PERYÓDICO 1071
25.23 RESUMEN 1072
PROBLEMAS 1076

Las clases principales de compuestos orgánicos, comunes a los sistemas vivos, son *lípidos*, *proteínas*, *ácidos nucleicos* y *carbohidratos*. Los carbohidratos son muy conocidos, a muchos de ellos se les llama “azúcares”. Forman una parte importante del alimento que ingerimos, y proporcionan la mayor parte de la energía que mantiene trabajando al motor humano. Los carbohidratos son componentes estructurales de las paredes de las células vegetales de plantas y árboles. La información genética se guarda y se transfiere a través de los ácidos nucleicos, que son derivados especializados de los carbohidratos, y que se estudiarán con detalle en el capítulo 28.

Alguna vez en la historia, a los carbohidratos se les consideró como “hidratos de carbono”, porque las fórmulas moleculares en muchos casos (aunque no en todos) corresponden a $C_n(H_2O)_m$. Es más conveniente definir a un carbohidrato como un *polihidroxialdehído*, o una *polihidroxicetona*, porque esta definición está más próxima a su realidad estructural, y sugiere más su reactividad química.

Este capítulo está dividido en dos partes. En la primera y principal se estudia la *estructura* de los carbohidratos. Para ayudarle a comprender este tema tan complejo, usted aprenderá cómo se combinan los principios de la estereoquímica y del análisis conformacional. En el resto del capítulo se describen las *reacciones* químicas de los carbohidratos. La mayoría de esas reacciones sólo son complemento de lo que ya se aprendió acerca de los alcoholes, los aldehídos, las cetonas y los acetales.

25.1 CLASIFICACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

Azúcar es una combinación de las palabras sánscritas *su* (dulce) y *gar* (arena). En consecuencia, su significado literal es "arena dulce".

La palabra latina para azúcar es *saccharum*, y *sacárido*, un término derivado, es la base de una clasificación de los carbohidratos. Un **monosacárido** es un carbohidrato simple, que al ser hidrolizado no se rompe en carbohidratos menores. La *glucosa*, por ejemplo, es un monosacárido. Un **disacárido** se rompe por la hidrólisis, y forma dos monosacáridos que pueden ser iguales o diferentes. La *sacarosa*, el azúcar común, es un disacárido que, por hidrólisis, forma una molécula de glucosa y una de fructosa.

$$\text{Sacarosa } (C_{12}H_{22}O_{11}) + H_2O \longrightarrow \text{glucosa } (C_6H_{12}O_6) + \text{fructosa } (C_6H_{12}O_6)$$

Un **oligosacárido** (*oligos* es una palabra griega, que en plural significa "pocos") produce dos o más monosacáridos por hidrólisis. La IUPAC clasifica a los disacáridos, trisacáridos, etc., como subcategorías de oligosacáridos. Los **polisacáridos** se hidrolizan y forman "muchos" monosacáridos. La IUPAC ha optado por no especificar la cantidad de monosacáridos componentes que separa a los oligosacáridos de los polisacáridos. La norma es más práctica: indica que un oligosacárido es homogéneo. Cada molécula de un oligosacárido en particular tiene la misma cantidad de unidades de monosacáridos unidas entre sí en el mismo orden que cualquier otra molécula del mismo oligosacárido. Casi siempre, los polisacáridos son mezclas de moléculas que tienen una longitud de cadena similar, pero no necesariamente igual. Por ejemplo, la *celulosa* es un polisacárido que forma miles de moléculas de celulosa por hidrólisis, pero sólo una pequeña fracción de las cadenas de celulosa contiene exactamente la misma cantidad de unidades de glucosa.

Se conocen más de 200 monosacáridos distintos, que se agrupan según la cantidad de carbonos que contienen, y según si son polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas. Los monosacáridos polihidroxialdehídos se llaman **aldosas**, y los polihidroxicetonas, **cetosas**. Las aldosas y las cetosas se subdividen según sea la cantidad de átomos de carbono en la cadena principal. En la tabla 25.1 aparece una lista de los términos aplicados a los monosacáridos que tienen de cuatro a ocho átomos de carbono.

25.2 PROYECCIONES DE FISCHER Y NOTACIÓN D-L

Fischer determinó la estructura de la glucosa en 1900, y ganó el premio Nobel de Química en 1902.

La estereoquímica es la clave para comprender la estructura de los carbohidratos, así lo entendió y apreció Emil Fischer, químico alemán. Las fórmulas de proyección que usó Fischer para representar la estereoquímica en las moléculas quirales (sección 7.7) son particularmente adecuadas para estudiar los carbohidratos. La figura 25.1 ilustra su aplicación a los enantiómeros del *gliceraldehído* (2,3-dihidroxipropanal), molécula fundamental en la estereoquímica de los carbohidratos. Cuando la proyección de Fischer está orientada como se muestra en la figura, con la

TABLA 25.1 Algunas clases de monosacáridos

Cantidad de átomos de carbono	Aldosa	Cetosa
Cuatro	Aldotetrosa	Cetotetrosa
Cinco	Aldopentosa	Cetopentosa
Seis	Aldohexosa	Cetohexosa
Siete	Aldoheptosa	Cetoheptosa
Ocho	Aldooctosa	Cetooctosa

CH═O
H ─ C ─ OH
CH$_2$OH

CH═O
H ─┼─ OH
CH$_2$OH

R-(+)-Gliceraldehído

CH═O
HO ─ C ─ H
CH$_2$OH

CH═O
HO ─┼─ H
CH$_2$OH

S-(–)-Gliceraldehído

FIGURA 25.1 Representaciones tridimensionales y proyecciones de Fischer para los enantiómeros del gliceraldehído.

cadena de carbonos vertical y el carbono del aldehído en la parte superior, el grupo hidroxilo en C-2 apunta a la derecha en el (+)-gliceraldehído y a la derecha en el (−)-gliceraldehído.

Las técnicas para determinar la configuración absoluta de las moléculas quirales no se desarrollaron sino hasta la década de 1950, por lo que a Fischer y sus contemporáneos no les fue posible relacionar el signo de la rotación de alguna sustancia con su configuración absoluta. Se desarrolló un sistema basado en la hipótesis arbitraria, que después se demostró como correcta, de que los enantiómeros del gliceraldehído tienen los signos de rotación y de configuraciones absolutas que se ven en la figura 25.1. Se definieron dos descriptores estereoquímicos: D y L. La configuración absoluta del (+)-gliceraldehído, como se muestra en la figura, se dijo que era D, y L la de su enantiómero (−)-gliceraldehído. Se dijo que los compuestos que tenían arreglos espaciales de los sustituyentes análogos al D-(+) y al L-(−)-gliceraldehído tenían las configuraciones D y L, respectivamente.

La adopción de los enantiómeros del gliceraldehído como compuestos de referencia estereoquímica se originó en propuestas de M. A. Rosanoff, químico de la Universidad de Nueva York, en 1906.

PROBLEMA 25.1

Identifique como D- o L-gliceraldehído, cada uno de los siguientes compuestos:

a) CH$_2$OH arriba; HO ─ C ─ H; CHO abajo

b) H arriba; HOCH$_2$ ─ C ─ CHO; OH abajo

c) CHO arriba; HOCH$_2$ ─ C ─ H; OH abajo

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Para comparar con más facilidad esta estructura con la del gliceraldehído, se gira 180° en el plano de la página, de modo que CHO esté arriba, y CH$_2$OH abajo. La rotación en este sentido mantiene los enlaces horizontales apuntando hacia adelante, y los enlaces verticales apuntando hacia atrás, con lo que es fácil convertir el dibujo estructural en una proyección de Fischer.

CH$_2$OH / HO ─ C ─ H / CHO —girar 180°→ CHO / H ─ C ─ OH / CH$_2$OH — convertir a la proyección de Fischer → CHO / H ─┼─ OH / CH$_2$OH

La estructura es igual que la del (+)-gliceraldehído en la figura 25.1. Es D-gliceraldehído.

Las proyecciones de Fischer y la notación D-L han sido tan útiles para representar la estereoquímica de los carbohidratos, que las publicaciones químicas y bioquímicas las usan cons-

tantemente. Para leer esos trabajos usted debe conocer estas notaciones, así como el más moderno sistema *R*,*S* de Cahn-Ingold-Prelog.

25.3 LAS ALDOTETROSAS

Se puede decir que el gliceraldehído es el carbohidrato quiral más simple. Es una **aldotriosa** que contiene un centro de quiralidad, por lo que existe en dos formas estereoisoméricas: los enantiómeros D y L. En grado de complejidad, siguen las **aldotetrosas**. El examen de sus estructuras ilustra la aplicación del sistema de Fischer a compuestos que contienen más de un centro de quiralidad.

Las aldotetrosas son los cuatro estereoisómeros del 2,3,4-trihidroxibutanal. Las proyecciones de Fischer se forman orientando la molécula en conformación eclipsada, con el grupo aldehído en la parte superior. Los cuatro átomos de carbono definen la cadena principal de la proyección de Fischer, y se ordenan verticalmente. Los enlaces horizontales apuntan hacia afuera, y los verticales hacia atrás.

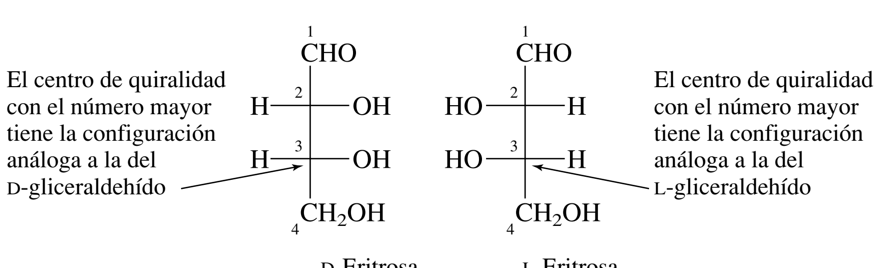
CHO
H–C–OH
H–C–OH
CH_2OH

corresponde a la proyección de Fischer

CHO
H–OH
H–OH
CH_2OH

Para conocer de primera fuente una crónica sobre el desarrollo de la nomenclatura sistemática de los carbohidratos, vea el artículo de C. D. Hurd en la edición de diciembre de 1989 del *Journal of Chemical Education*, pp. 984-988.

La aldotetrosa que se muestra es la D-*eritrosa*. El prefijo D indica que la configuración en el *centro de quiralidad con número mayor* es análoga a la del D-(+)-gliceraldehído. Su imagen especular es la L-eritrosa.



En su relación mutua, ambos grupos hidroxilo están en el mismo lado de las proyecciones de Fischer en los enantiómeros de la eritrosa. Los otros dos estereoisómeros tienen los grupos hidroxilo hacia lados contrarios en sus proyecciones de Fischer. Son diasterómeros de la D- y L-eritrosa, y se llaman D- y L-*treosa*. Los prefijos D y L especifican también la configuración del centro de quiralidad con número mayor. La D-treosa y la L-treosa son enantiómeros entre sí.

El centro de quiralidad con el número mayor tiene la configuración análoga a la del D-gliceraldehído

1 CHO
2 HO–H
3 H–OH
4 CH_2OH

D-Treosa

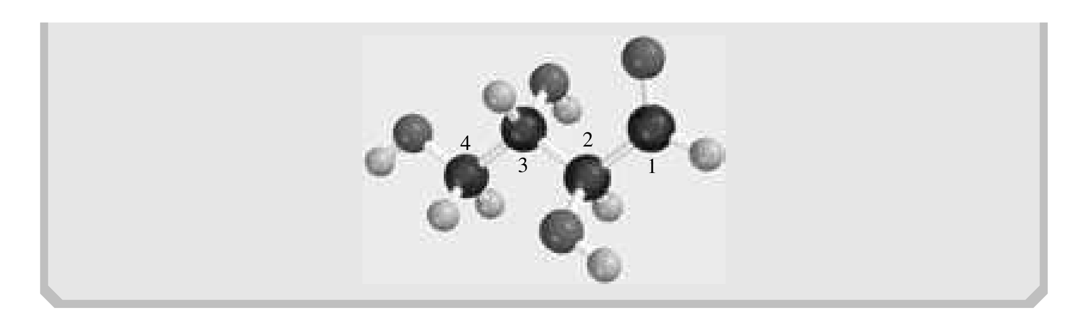
1 CHO
2 H–OH
3 HO–H
4 CH_2OH

L-Treosa

El centro de quiralidad con el número mayor tiene la configuración análoga a la del L-gliceraldehído

PROBLEMA 25.2

¿Cuál aldotetrosa tiene la estructura que muestra la figura? ¿Es D-eritrosa, D-treosa, L-eritrosa o L-treosa? (¡Sea cuidadoso! La conformación que se muestra no es la misma que se usa para generar una proyección de Fischer.)



Como se dijo antes para las aldotetrosas, una aldosa pertenece a la serie D o L, según sea la configuración del centro de quiralidad más alejado de la función aldehído. Los nombres individuales, como eritrosa y treosa, especifican el arreglo particular de los centros de quiralidad dentro de la molécula, en relación uno con otro. La actividad óptica no se puede determinar en forma directa a partir de los prefijos D y L. Sucede que tanto la D-eritrosa como la D-treosa son levógiras, pero el D-gliceraldehído es dextrógiro.

Dextrógiro y levógiro son nombres anteriores de la rotación óptica (+) y (−), respectivamente.

25.4 ALDOPENTOSAS Y ALDOHEXOSAS

Las aldopentosas tienen *tres* centros de quiralidad. Los *ocho estereoisómeros* se dividen en un conjunto de cuatro D-aldopentosas y un conjunto de cuatro L-aldopentosas enantioméricas. Las aldopentosas se llaman *ribosa*, *arabinosa*, *xilosa* y *lixosa*. En la figura 25.2 se muestran las proyecciones de Fischer para los estereoisómeros D de las aldopentosas. Observe que todos estos diasterómeros tienen la misma configuración en C-4, y que esa configuración es análoga a la del D-(+)-gliceraldehído.

$2^3 = 8$

PROBLEMA 25.3

La L-(+)-arabinosa es un L-azúcar natural. Se obtiene por hidrólisis ácida del polisacárido de la goma de mezquite. Escriba una proyección de Fischer de la L-(+)-arabinosa.

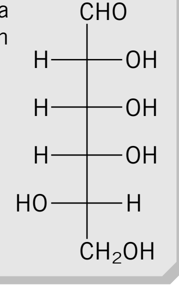
Entre las aldopentosas, la D-ribosa es un componente de muchas sustancias de gran importancia biológica, las más notables son los ácidos ribonucleicos. La D-xilosa es muy abundante, y se obtiene por hidrólisis de los polisacáridos que se encuentran en los olotes y en la madera.

Las aldohexosas incluyen algunos de los monosacáridos más conocidos, así como uno de los compuestos orgánicos más abundantes en la Tierra, la D-(+)-glucosa. Tiene *cuatro* centros de quiralidad, y son posibles *16* aldohexosas estereoisoméricas: 8 pertenecen a la serie D y 8 a la serie L. Todos se conocen, ya sea como sustancias naturales o como productos de síntesis. Las ocho D-aldohexosas se muestran en la figura 25.2; el arreglo espacial del hidrógeno de C-5 a la izquierda, en la proyección de Fischer, y el grupo hidroxilo a la derecha, las identifican como carbohidratos de la serie D.

$2^4 = 16$

PROBLEMA 25.4

Use la figura 25.2 como guía para nombrar la aldosa de esta figura. ¿Cuál es la configuración D,L del centro de quiralidad de mayor número? ¿Y la configuración *R*,*S*? ¿Cuál es su signo de rotación?



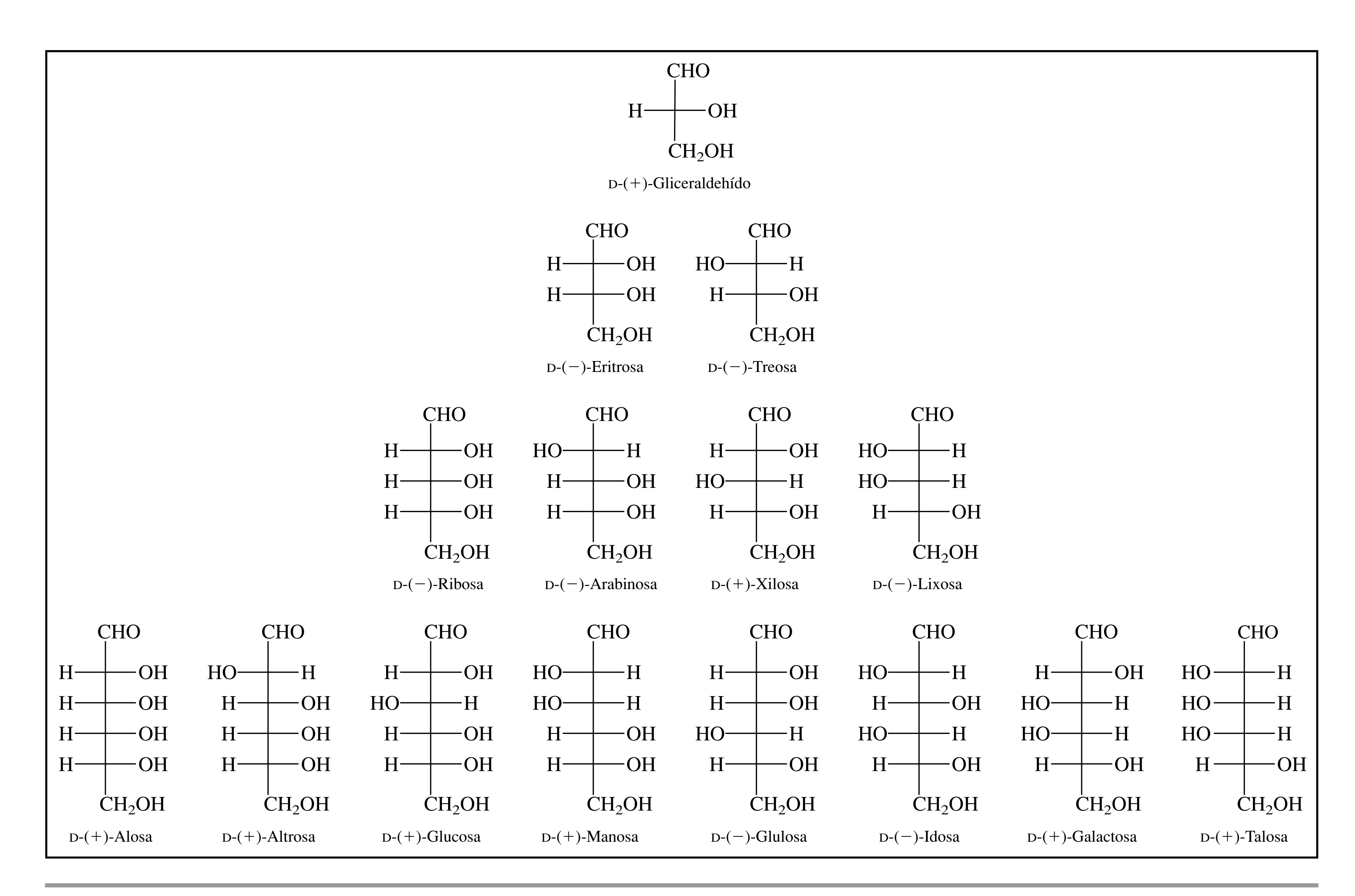


FIGURA 25.2 Configuraciones de la serie D de las aldosas, que contienen de tres a seis átomos de carbono.

De todos los monosacáridos, el mejor conocido es la D-(+)-*glucosa*; es el más importante y el más abundante. Su formación a partir del dióxido de carbono, agua y luz solar, es el tema central de la fotosíntesis. Se estima que la formación fotosintética de carbohidratos sea del orden de 10^{11} toneladas anuales; los carbohidratos son una fuente de energía almacenada que usan, en forma directa o indirecta, todas las formas superiores de vida en el planeta. La glucosa fue aislada de las uvas pasas en 1747, y por hidrólisis del almidón en 1811. Su estructura fue determinada por Emil Fischer, en un trabajo que culminó en 1900.

La celulosa es más abundante que la glucosa, pero cada molécula de celulosa es un polisacárido formado por miles de unidades de glucosa (vea la sección 25.15). También el metano puede ser más abundante, pero la mayor parte proviene de la glucosa.

La D-(+)-*galactosa* es un componente de muchos polisacáridos. Se obtiene por la hidrólisis ácida de la lactosa (azúcar de leche), disacárido de D-glucosa y D-galactosa. La L-(−)-galactosa también existe en la naturaleza, y se prepara por la hidrólisis de la linaza y del agar. La D-(+)-*manosa* se obtiene principalmente por la hidrólisis del polisacárido de la nuez de marfil, una semilla grande, semejante a la nuez, obtenida de una palma sudamericana.

25.5 MNEMOTECNIA PARA LAS CONFIGURACIONES DE LOS CARBOHIDRATOS

La tarea de relacionar las configuraciones de los carbohidratos con sus nombres requiere ya sea de una memoria enorme, o de una nemotecnia adecuada. Un método que sirve bien aquí fue popularizado por el equipo de Louis F. Fieser y Mary Fieser, matrimonio de la Universidad de Harvard, en su texto de 1956, *Organic Chemistry*. Como en muchos de estos casos, no está claro quién lo inventó en realidad, pues incluso en las publicaciones sobre educación química aparecen referencias anteriores al libro de los Fieser. La nemotecnia tiene dos funciones: 1) es un sistema para establecer todas las D-aldohexosas en orden lógico, y 2) es una forma de asignar el nombre correcto a cada una.

Vea, por ejemplo, la edición de noviembre de 1955 del *Journal of Chemical Education* (p. 584). Un artículo que hace referencia a varios métodos nemotécnicos en química aparece en la edición de julio de 1960 del *Journal of Chemical Education* (p. 366).

Una forma sistemática para definir todas las D-aldohexosas (como en la figura 25.2) es trazar los esqueletos de las ocho proyecciones de Fischer necesarias, poniendo el grupo hidroxilo de C-5 a la derecha, en cada una, para garantizar que todas pertenezcan a la serie D. Al subir por la cadena de carbonos, se pone el grupo hidroxilo del C-4 a la derecha en las primeras cuatro estructuras, y a la izquierda en las siguientes cuatro. En cada uno de estos dos conjuntos de cuatro, se coloca el grupo hidroxilo de C-3 a la derecha en los dos primeros, y a la izquierda en los dos siguientes; en cada uno de los cuatro conjuntos de dos que resultan, se pone el grupo hidroxilo de C-2 a la derecha en el primero y a la izquierda en el segundo.

Una vez escritas las ocho proyecciones de Fischer, se les asigna su nombre en orden con ayuda de la frase: "All altruists gladly make gum in gallon tanks". Las palabras de esta frase representan: *alosa*, *altrosa*, *glucosa*, *manosa*, *gulosa*, *idosa*, *galactosa* y *talosa*.

En las aldopentosas se puede ver un patrón análogo de configuraciones cuando se arreglan en el orden *ribosa*, *arabinosa*, *xilosa*, *lixosa* (RAXL es una palabra sin sentido, pero fácil de recordar, que da la secuencia correcta.) Este patrón se puede discernir hasta en las aldotetrosas eritrosa y treosa.

25.6 FORMAS CÍCLICAS DE LOS CARBOHIDRATOS: FORMAS DE FURANOSA

Las aldosas tienen dos grupos funcionales, el C═O y el OH, que son capaces de reaccionar entre sí. En la sección 17.8 se vio que la adición nucleofílica de una función alcohol a un grupo carbonilo forma un hemiacetal. Cuando los grupos hidroxilo y carbonilo son parte de la misma molécula, resulta un *hemiacetal cíclico*, como se muestra en la figura 25.3.

La formación de los hemiacetales cíclicos es más común cuando el anillo que resulta tiene cinco o seis miembros. A los hemiacetales cíclicos de cinco miembros de los carbohidratos se les llama formas de **furanosa**, y a los de seis miembros se les llama formas de **piranosa**. El carbono del anillo que se deriva del grupo carbonilo, el que tiene dos sustituyentes oxígeno, se llama carbono **anomérico**.

Las aldosas existen casi exclusivamente en forma de sus hemiacetales cíclicos; hay muy poco de la forma de cadena abierta en el equilibrio. Para comprender sus estructuras y sus reacciones químicas se deben poder traducir las proyecciones de Fischer de los carbohidratos a sus formas de hemiacetal cíclico. Primero se verá la formación del hemiacetal cíclico de la D-eritro-

FIGURA 25.3 Formación de hemiacetales cíclicos en el 4-hidroxibutanal y 5-hidroxipentanal.

sa. Para visualizar con más claridad la formación del anillo de furanosa, se vuelve a dibujar la proyección de Fischer en una forma que más se adapte a la cíclica, teniendo cuidado de mantener la estereoquímica en cada centro de quiralidad.

La formación del hemiacetal entre el grupo carbonilo y el hidroxilo en C-4 produce la forma de anillo de furanosa, de cinco miembros. El carbono anomérico es un nuevo centro de quiralidad; su grupo hidroxilo puede ser cis o trans respecto a los demás grupos hidroxilo de la molécula.

Esta clase de dibujos estructurales de los carbohidratos se llama **fórmulas de Haworth**, por sir Walter Norman Haworth, químico inglés (St. Andrew's University y Universidad de Birmingham). Al iniciar su carrera, Haworth contribuyó al descubrimiento de que los carbohidratos existen en forma de hemiacetales cíclicos, más que en sus formas de cadena abierta. Después colaboró en los trabajos para hacer una síntesis eficiente de la vitamina C a partir de carbohidratos precursores. Fue la primera síntesis química de una vitamina, y el bajo costo de su preparación permitió producirla a escala comercial. Haworth fue uno de quienes recibieron el premio Nobel de Química en 1937.

Las dos formas estereoisoméricas de furanosa de la D-eritrosa se llaman α-D-eritrofuranosa y β-D-eritrofuranosa. Los prefijos α y β indican la *configuración relativa* del carbono anomérico. La configuración del carbono anomérico se compara con la del centro de quiralidad de número mayor en la molécula, el que determina si el carbohidrato es D o L. En química se usa una versión simplificada e informal de las reglas de la IUPAC para asignar α y β, que es válida para carbohidratos, incluidas las hexosas.

Las reglas formales de la IUPAC para la notación α y β en los carbohidratos son más detalladas, y menos fáciles de entender de lo que se requiere en la mayoría de los casos. Estas reglas se pueden ver en http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/2carb/06n07.html.

1. Oriente la fórmula de Haworth del carbohidrato con el oxígeno del anillo hacia atrás, y el carbono anomérico a la derecha.
2. Para carbohidratos de la serie D, la configuración del carbono anomérico es α si su grupo hidroxilo está hacia *abajo* y β si el grupo hidroxilo del carbono anomérico está hacia *arriba*.
3. Para los carbohidratos de la serie L, la configuración del carbono anomérico es α si su grupo hidroxilo está *hacia arriba*, y β si el grupo hidroxilo del carbono anomérico está *hacia abajo*. Es exactamente al contrario de la regla para la serie D.

Los sustituyentes que están a la derecha en una proyección de Fischer, están "hacia abajo" en la fórmula de Haworth correspondiente; aquellos que están a la izquierda están "hacia arriba".

PROBLEMA 25.5

Las estructuras que se muestran son las cuatro treofuranosas estereoisoméricas. Asigne los descriptores estereoquímicos D, L, α y β adecuados a cada una.

a) O; H; OH; H; OH; H; OH
b) O; OH; OH; H; H; H; OH
c) O; H; H; HO; OH; HO; H
d) O; OH; H; HO; H; HO; H

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* El grupo —OH en el centro de quiralidad de número mayor (C-3) está hacia arriba, lo que lo sitúa a la izquierda en la proyección de Fischer de la forma de cadena abierta. El estereoisómero pertenece a la serie L. El grupo —OH en el carbono anomérico (C-1) está hacia abajo, lo que determina que ésta sea la forma β-furanosa.

O; H; 4; 1; β; OH; H; OH; L; 3; 2; H; OH

β-L-Treofuranosa

La generación de fórmulas de Haworth para indicar la estereoquímica de formas de furanosa para las aldosas superiores es más complicada, y requiere una operación adicional. Las formas de furanosa de la D-ribosa son bloques fundamentales que se encuentran con frecuencia

en moléculas orgánicas biológicamente importantes. Resultan de la formación del hemiacetal entre el grupo aldehído y el hidroxilo de C-4:

La formación del anillo de furanosa implica este grupo hidroxilo

D-Ribosa

Conformación eclipsada de la D-ribosa

Observe que la conformación eclipsada de la D-ribosa que se derivó directamente de la proyección de Fischer no tiene su grupo hidroxilo orientado en forma adecuada para la formación del anillo de furanosa. Se debe dibujar otra vez en una conformación que permita que el hemiacetal cíclico de cinco miembros se forme. Esto se logra girando en torno al enlace C(3)-C(4), teniendo cuidado de no cambiar la configuración en C-4.

rotación en torno al enlace C(3)-C(4)

Conformación de la D-ribosa adecuada para la formación del anillo de furanosa

Como se muestra en el dibujo, un giro en C-4 de 120° contrario al de las manecillas del reloj, pone su grupo hidroxilo en la posición adecuada. Al mismo tiempo, este giro tendrá un sustituyente que está “hacia arriba” en el anillo de cinco miembros. Entonces, el hidrógeno de C-2 estará “hacia abajo” en la forma de furanosa.

β-D-Ribofuranosa + α-D-Ribofuranosa

PROBLEMA 25.6

Escriba fórmulas de Haworth que correspondan a las formas de furanosa para cada uno de los carbohidratos siguientes:

a) D-Xilosa

b) D-Arabinosa

c) L-Arabinosa

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* La proyección de Fischer de la D-xilosa se muestra en la figura 25.2.

El carbono 4 de la D-xilosa debe girarse en sentido contrario al de las manecillas del reloj, de modo que su grupo hidroxilo quede en la orientación adecuada para la formación del anillo de furanosa.

25.7 FORMAS CÍCLICAS DE LOS CARBOHIDRATOS: FORMAS DE PIRANOSA

En la descripción de la formación del hemiacetal en la D-ribosa, en la sección anterior, usted quizá se percató de que las aldopentosas tienen el potencial para formar un hemiacetal cíclico de seis miembros, a través de la adición del hidroxilo en C-5 al grupo carbonilo. Este modo de cierre de anillo lleva a las formas α y β-*piranosa*:

D-Glucosa (el grupo hidroxilo en C-5 interviene en la formación del anillo de piranosa)

Conformación eclipsada de la D-glucosa; el hidroxilo en C-5 no tiene la orientación adecuada para la formación del anillo

rotación en torno al enlace C-4–C-5, en dirección contraria a la de las manecillas del reloj

β-D-Glucopiranosa

α-D-Glucopiranosa

Conformación eclipsada de la D-glucosa, en la orientación adecuada para la formación del anillo de piranosa

FIGURA 25.4 Fórmulas de Haworth para las formas α- y β-piranosa de la D-glucosa.

Al igual que las aldopentosas, las aldohexosas como la D-glucosa son capaces de tener dos formas de furanosa (α y β) y dos formas de piranosa (α y β). Las representaciones de Haworth para las formas de piranosa de la D-glucosa se hacen como se muestra en la figura 25.4; cada una tiene un grupo CH_2OH como sustituyente en el anillo de seis miembros.

Las fórmulas de Haworth sirven bien para representar las relaciones *configuracionales* en las formas de piranosa, pero no informan nada acerca de las *conformaciones* de los carbohidratos. Los estudios cristalográficos con rayos X de una gran cantidad de carbohidratos revelan que el anillo de piranosa de seis miembros adopta una conformación de silla en la D-glucosa:

Haga un modelo molecular de la conformación de silla de la β-D-glucopiranosa.

β-D-Glucopiranosa

α-D-Glucopiranosa

Todos los sustituyentes del anillo en la β-D-glucopiranosa son ecuatoriales en la conformación de silla más estable. Sólo el grupo hidroxilo anomérico es axial en el isómero α; todos los demás sustituyentes son ecuatoriales.

Otras aldohexosas se comportan en forma parecida, al adoptar conformaciones de silla que permiten que el sustituyente CH_2OH ocupe una orientación ecuatorial. Por lo general, el grupo CH_2OH es el más voluminoso y el que más demandas conformacionales tiene, en la forma piranosa de una hexosa.

PROBLEMA 25.7

Represente con claridad la conformación más estable de la forma β-piranosa de cada uno de los azúcares siguientes:

a) D-Galactosa
b) D-Manosa
c) L-Manosa
d) L-Ribosa

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Por analogía con el procedimiento descrito para la D-glucosa en la figura 25.4, primero se genera una fórmula de Haworth para la β-D-galactopiranosa:

D-Galactosa

β-D-Galactopiranosa
(fórmula de Haworth)

A continuación se convierte la fórmula de Haworth en la conformación de silla, que tiene ecuatorial al grupo CH_2OH.

Conformación de silla
más estable de la
β-D-galactopiranosa

Silla menos estable;
el grupo CH_2OH es axial

La galactosa difiere de la glucosa en la configuración de C-4. El hidroxilo de C-4 es axial en la β-D-galactopiranosa, pero es ecuatorial en la β-D-glucopiranosa.

Debido a que normalmente los anillos con seis miembros están menos tensionados que los de cinco, las formas de piranosa existen en mayores cantidades que las de furanosa en equilibrio, y la concentración de la forma de cadena abierta es bastante pequeña. La distribución de los carbohidratos entre sus diversas formas de hemiacetal fue examinada usando espectroscopia de RMN de ^{1}H y de ^{13}C. En solución acuosa, por ejemplo, se observa que la D-ribosa contiene las diversas formas de α- y β-furanosa y piranosa en las cantidades que muestra la figura 25.5. La concentración de la forma de cadena abierta en equilibrio es demasiado pequeña para medirla en forma directa. Sin embargo, ocupa una posición central, porque las interconversio-

FIGURA 25.5 Distribución de las formas furanosa, piranosa y de cadena abierta de la D-ribosa en solución acuosa, medida por espectroscopia de RMN de ^{1}H y de ^{13}C.

β-D-Ribopiranosa (56%)

β-D-Ribofuranosa (18%)

Forma de cadena abierta de la D-ribosa (menos de 1%)

α-D-Ribopiranosa (20%)

α-D-Ribofuranosa (6%)

nes de los anómeros α y β y las formas de furanosa y piranosa se efectúan a través de la forma de cadena abierta como intermediario. Como se verá más adelante, ciertas reacciones químicas también se efectúan a través de la forma de cadena abierta.

25.8 MUTARROTACIÓN

No obstante su fácil interconversión en solución, las formas α y β de los carbohidratos pueden tener existencia independiente, y muchas se han aislado en su forma pura, como sólidos cristalinos. Cuando se cristaliza en etanol, la D-glucosa forma α-D-glucopiranosa, p. f. 146°C, $[\alpha]_D$ +112.2°. La cristalización, de una mezcla de agua y etanol, produce β-D-glucopiranosa, p. f. 148 a 155°C, $[\alpha]_D$ +18.7°. En estado sólido las dos formas no se interconvierten y son estables indefinidamente. Sus estructuras se han confirmado con seguridad mediante cristalografía con rayos X.

Las rotaciones ópticas que se acaban de citar para cada isómero son las que se miden de inmediato después de que cada una se disuelve en agua. Al reposar, la rotación de la solución que contiene el isómero α disminuye de +112.2° a +52.5°, y la rotación de la solución que contiene el isómero β aumenta de +18.7° al mismo valor de +52.5°. A este fenómeno se le llama **mutarrotación**. Lo que sucede es que cada solución, que al principio sólo contiene una forma anomérica, pasa a la misma mezcla en equilibrio de α y β piranosas. La forma de cadena abierta es un intermediario en el proceso.

α-D-Glucopiranosa (p. f. 146°C, $[\alpha]_D$ +112.2°)

Forma de cadena abierta de la D-glucosa

β-D-Glucopiranosa (p. f. 148 a 155°C; $[\alpha]_D$ +18.7°)

La distribución de las formas anoméricas α y β en equilibrio se calcula con facilidad a partir de las rotaciones ópticas de los isómeros puros y la rotación óptica final de la solución; se determina que es 36% de α y 64% de β. Con medidas independientes se ha establecido que sólo están presentes las formas de piranosa de la D-glucosa en cantidades importantes en el equilibrio.

En un estudio de la D-glucosa de RMN de ^{13}C se detectaron cinco especies: las formas α-piranosa (38.8%), β-piranosa (60.9%), α-furanosa (0.14%) y β-furanosa (0.15%), así como el hidrato de la forma de cadena abierta (0.0045%).

PROBLEMA 25.8

Las rotaciones ópticas específicas de la α- y β-D-manopiranosa puras son +29.3° y −17.0°, respectivamente. Cuando alguna de ellas se disuelve en agua, se inicia la mutarrotación, y la rotación observada en la solución cambia hasta que se observa una rotación final de +14.2°. Suponiendo que sólo están presentes las formas α- y β-piranosa, calcule el porcentaje de cada isómero en el equilibrio.

No es posible decir, por inspección, si la forma α- o β-piranosa de determinado carbohidrato predomina en el equilibrio. Como se acaba de describir, la forma β-piranosa predomina en una solución de D-manosa (problema 25.8). La abundancia relativa de las formas α- y β-piranosa en solución depende de dos factores. El primero es la solvatación del grupo hidroxilo anomérico. Un OH ecuatorial está menos impedido y mejor solvatado por el agua, que uno axial. Este efecto estabiliza la forma β-piranosa en solución acuosa. El otro factor, llamado el **efecto anomérico**, implica una interacción electrónica entre el oxígeno del anillo y el sustituyente anomérico, y de preferencia estabiliza el OH axial de la forma β-piranosa. Como los dos efectos operan en distintas direcciones, pero su magnitud es comparable en solución acuosa, la forma α-piranosa es más abundante para algunos carbohidratos, y la forma β-piranosa para otros.

El efecto anomérico se explica mejor con un análisis de orbitales moleculares que va más allá de este libro.

25.9 CETOSAS

Hasta este punto se ha puesto toda la atención en las aldosas, carbohidratos que tienen una función aldehído en su forma abierta. Las aldosas son más comunes que las cetosas, y su función en los procesos biológicos se ha estudiado con más detalle. No obstante, también se conoce una gran cantidad de cetosas, y varias de ellas son intermediarios importantes en la biosíntesis y el metabolismo de carbohidratos. Como ejemplos de algunas cetosas están la D-*ribulosa*, L-*xilulosa* y D-*fructosa*:

D-Ribulosa	L-Xilulosa	D-Fructosa
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
C═O	C═O	C═O
H—C—OH	H—C—OH	HO—C—H
H—C—OH	HO—C—H	H—C—OH
CH_2OH	CH_2OH	H—C—OH
		CH_2OH

En las tres, el grupo carbonilo está en C-2, que es el caso más común entre las cetosas naturales. La D-ribulosa es un intermediario clave en la fotosíntesis, proceso mediante el cual la energía de la luz solar favorece la formación de D-glucosa a partir de dióxido de carbono y agua.

La L-xilulosa es un producto del metabolismo anormal del xilitol en personas que carecen de determinada enzima. La D-fructosa es la cetosa más conocida; está en las frutas y en la miel, y es más dulce que la sacarosa.

PROBLEMA 25.9

¿Cuántas cetotetrosas puede haber? Escriba la proyección de Fischer de cada una.

Las cetosas, al igual que las aldosas, existen principalmente como hemiacetales cíclicos. En el caso de la D-ribulosa, las formas de furanosa resultan de la adición del hidroxilo de C-5 al grupo carbonilo.

Conformación eclipsada de la D-ribulosa → β-D-Ribulofuranosa + α-D-Ribulofuranosa

El carbono anomérico de una forma furanosa o piranosa de una cetona tiene a la vez un grupo hidroxilo y un sustituyente de carbono. En el caso de las 2-cetosas, este sustituyente es un grupo CH_2OH. Como con las aldosas, el carbono anomérico de un hemiacetal cíclico se identifica con facilidad, porque está enlazado con dos oxígenos.

25.10 DESOXIAZÚCARES

Una variación en el patrón general de la estructura de los carbohidratos, que ya es lugar común, es el reemplazo de uno o más de los sustituyentes hidroxilo por otro átomo o grupo. En los **desoxiazúcares**, el grupo hidroxilo está sustituido por hidrógeno. Dos ejemplos de desoxiazúcares son 2-desoxi-D-ribosa y L-fucosa:

2-Desoxi-D-ribosa: CHO; H—H; H—OH; H—OH; CH_2OH

L-Fucosa (6-desoxi-L-galactosa): CHO; HO—H; H—OH; H—OH; HO—H; CH_3

El hidroxilo en C-2 de la D-ribosa está ausente en la 2-desoxi-D-ribosa. En el capítulo 28 se verá cómo los derivados de la 2-desoxi-D-ribosa, llamados *desoxirribonucleótidos*, son bloques constructivos fundamentales del ácido desoxirribonucleico (ADN), el material donde se almacena la información genética. La L-fucosa se encuentra con frecuencia como uno de los carbohidratos de las glicoproteínas, como los que hay en la superficie de los glóbulos rojos en la sangre, y que determinan el tipo de ésta. Su cadena de carbonos termina en un grupo metilo, y no en uno CH_2OH.

PROBLEMA 25.10

Escriba proyecciones de Fischer de

a) *Cordiceposa* (3-desoxi-D-ribosa), un desoxiazúcar aislado por hidrólisis de la *cordicepina, sustancia antibiótica.*

b) L-*Ramnosa* (6-desoxi-L-manosa). Se encuentra en las plantas.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El grupo hidroxilo en el C-3 de la D-ribosa se sustituye con hidrógeno en la 3-desoxi-D-ribosa.

D-Ribosa (de la figura 25.2)	3-Desoxi-D-ribosa (cordiceposa)
CHO	CHO
H—OH	H—OH
H—OH	H—H
H—OH	H—OH
CH_2OH	CH_2OH

D-Ribosa
(de la figura 25.2)

3-Desoxi-D-ribosa
(cordiceposa)

25.11 AMINOAZÚCARES

Otra variación estructural consiste en reemplazar un grupo hidroxilo de un carbohidrato por un grupo amino, para formar un **aminoazúcar**. El aminoazúcar más abundante es uno de los compuestos orgánicos más antiguos y más abundantes en la Tierra. La *N*-acetil-D-glucosamina es el principal componente del polisacárido de la *quitina*, la sustancia que forma el duro exoesqueleto de los artrópodos e insectos. La quitina se ha aislado en un fósil de escarabajo de más de 25 millones de años de antigüedad, y en la biosfera se producen más de 10^9 toneladas de esta sustancia cada año. Las conchas de las langostas, por ejemplo, son de quitina, principalmente (figura 25.6). Se conocen más de 60 aminoazúcares, muchos de ellos se han aislado e identificado en fechas recientes como componentes de antibióticos. El clorhidrato de doxorrubicina (adriamicina), por ejemplo, medicamento contra el cáncer, contiene el aminoazúcar L-daunosamina como una de sus unidades estructurales.

Para conocer una reseña del aislamiento de la quitina a partir de fuentes naturales, y de algunos de sus usos, vea la edición de noviembre de 1990 del *Journal of Chemical Education* (pp. 938-942).

N-Acetil-D-glucosamina

L-Daunosamina

Los ácidos siálicos son un grupo de carbohidratos que tienen la interesante propiedad estructural de ser derivados con sustituyentes amino de una cetosa con nueve carbonos. Se puede decir que el ácido *N*-acetilneuramínico es el precursor.

Ácido *N*-acetilneuramínico



FIGURA 25.6 Las conchas de las langostas son principalmente de quitina, polímero de la *N*-acetil-D-glucosamina.

Existen en la naturaleza más de 40 ácidos siálicos relacionados estructuralmente y tienen varias funciones. Como componentes con enlace covalente de los glicolípidos y las glicoproteínas, intervienen mucho en los procesos de reconocimiento celular.

PROBLEMA 25.11

Se ha incluido el ácido *N*-acetilneuramínico en la sección de los aminoazúcares, describiéndolo como una cetosa. También podría habérsele llamado desoxiazúcar. Indique las razones de esas clasificaciones con la fórmula estructural. Numere los átomos de carbono de la cadena de nueve. ¿Cuál es la configuración (D o L) del centro de quiralidad con número mayor?

25.12 CARBOHIDRATOS DE CADENA RAMIFICADA

Se dice que los carbohidratos con un sustituyente de carbono unido a la cadena principal tienen una **cadena ramificada**. La D-apiosa y la L-vancosamina son carbohidratos representativos de cadena ramificada.

CHO
H—C—OH
HO—C—CH_2OH
CH_2OH
Grupo de ramificación
CH_3 OH H_3C O H NH_2 HO

D-Apiosa L-Vancosamina

La D-apiosa se puede aislar del perejil, y es un componente del polisacárido que forma la pared celular de varias plantas marinas. Entre sus novedosas propiedades estructurales está la presencia de sólo un centro de quiralidad. La L-vancosamina no es más que una parte de la vancomicina, un poderoso antibiótico, de los muy pocos, que son efectivos contra las bacterias resistentes. No sólo es un carbohidrato de cadena ramificada, también es un desoxiazúcar y un aminoazúcar.

25.13 GLICÓSIDOS

Los **glicósidos** son una clase grande y muy importante de derivados de carbohidratos, que se caracterizan por la sustitución del grupo hidroxilo anomérico por algún otro sustituyente. Los glicósidos se llaman *O*-glicósidos, *N*-glicósidos, *S*-glicósidos, etc., según sea el átomo unido al carbono anomérico.

$HOCH_2$ O HO HO OH OC(CH_3)(CH_3)—C≡N
NH_2 N N N N $HOCH_2$ O HO OH
$HOCH_2$ O HO HO OH $NOSO_3K$ ‖ $SCCH_2CH{=}CH_2$

Linamarina Adenosina Sinigrina

La linamarina es un *O*-glicósido de la D-glucosa y la cianhidrina de la acetona. Existe en la mandioca, planta alimenticia tuberosa que crece en climas tropicales, y no es más que uno de los muchos glicósidos cianogénicos. Los nucleósidos como la adenosina son *N*-glicósidos de compuestos heterocíclicos aromáticos. Los más importantes son los derivados de la D-ribosa y la 2-desoxi-D-ribosa. La sinigrina es un *S*-glicósido que da el sabor característico de la mostaza y el rábano. Los tres glicósidos de la figura tienen configuración β en su carbono anomérico.

El término *glicósido*, sin prefijo, se toma como *O*-glicósido. Los *O*-glicósidos tienen un grupo alcoxi —OR en lugar del —OH en el carbono anomérico. Estructuralmente son acetales mixtos. Recuerde la secuencia de intermediarios en la formación de un acetal (sección 17.8):

$$R_2C{=}O \underset{}{\overset{R'OH}{\rightleftharpoons}} R_2C(OH)OR' \overset{R''OH}{\rightleftharpoons} R_2C(OR'')OR'$$

Aldehído o cetona — Hemiacetal — Acetal

Cuando se aplica esta secuencia a los carbohidratos, el primer paso se efectúa en forma *intramolecular* para producir un hemiacetal cíclico. El segundo paso es *intermolecular* y requiere como reactivo un alcohol R″OH, y se efectúa con facilidad sólo en presencia de un catalizador ácido. Se forma un carbocatión intermediario, estabilizado por el oxígeno.

$$R_2C(OH)OR' \underset{-H^+}{\overset{H^+}{\rightleftharpoons}} R_2C(\overset{+}{O}H_2)OR' \underset{H_2O}{\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons}} R_2C{=}\overset{+}{O}R' \underset{-R''OH}{\overset{R''OH}{\rightleftharpoons}} R_2C(\overset{+}{O}HR'')OR' \underset{H^+}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} R_2C(OR'')OR'$$

Hemiacetal — Carbocatión estabilizado por el oxígeno — Acetal mixto

La preparación de los glicósidos en el laboratorio se efectúa simplemente dejando que reaccione un carbohidrato con un alcohol, en presencia de un catalizador ácido:

$$\text{D-Glucosa} + CH_3OH \xrightarrow{HCl} \alpha\text{-D-Glucopiranósido de metilo} + \beta\text{-D-Glucopiranósido de metilo}$$

D-Glucosa — Metanol — α-D-Glucopiranósido de metilo (producto principal; se obtiene con 49% de rendimiento) — β-D-Glucopiranósido de metilo (producto secundario)

PROBLEMA 25.12

Escriba fórmulas estructurales de los α- y β-metilpiranósidos que se forman por reacción de la D-galactosa con metanol, en presencia de cloruro de hidrógeno.

Un punto que se debe subrayar acerca de la formación de glicósidos es que, a pesar de la presencia de varios otros grupos hidroxilo en el carbohidrato, *sólo se reemplaza el grupo hidroxilo anomérico*. Esto se debe a que el carbocatión en la posición anomérica se estabiliza por el oxígeno del anillo, y es el único que puede formarse bajo las condiciones de la reacción.

D-Glucosa
(en su forma β-piranosa)

El par de electrones del oxígeno del anillo puede estabilizar el carbocatión sólo en la posición anomérica.

Una vez formado el carbocatión, es capturado por el alcohol que actúa como nucleófilo. El ataque puede ser en la cara α o en la β del carbocatión.

El ataque en la cara α produce α-D-glucopiranósido de metilo:

Carbocatión intermediario + metanol

α-D-Glucopiranósido de metilo

El ataque en la cara β produce β-D-glucopiranósido de metilo:

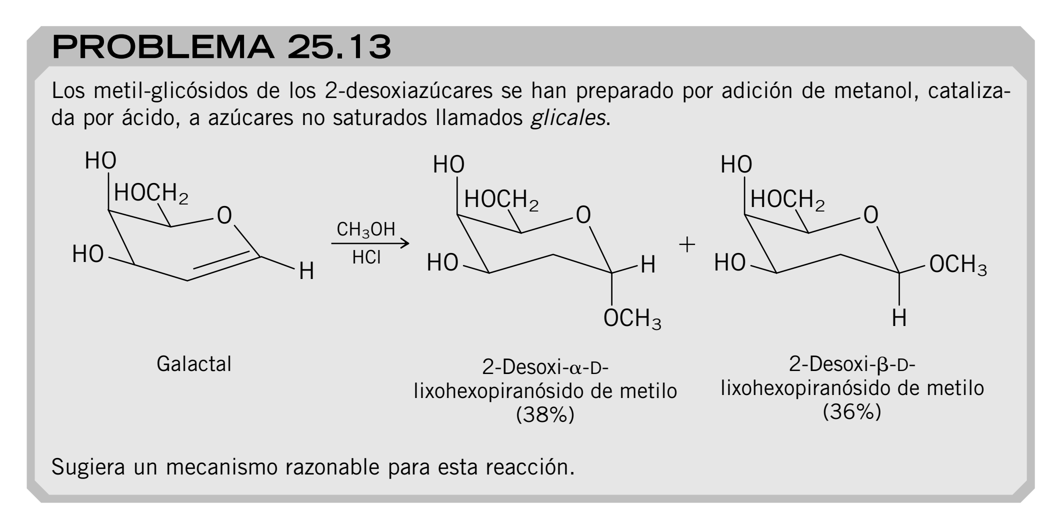
Carbocatión intermediario + metanol

β-D-Glucopiranósido de metilo

Todas las reacciones, desde la D-glucosa hasta los metilglicósidos, incluido el carbocatión, son reversibles. La reacción general se *controla termodinámicamente* y forma la misma mezcla de glicósidos, sin importar cuál forma piranosa estereoisomérica de la D-glucosa sea el punto de partida. Tampoco importa si se inicia con una forma piranosa o una forma furanosa de la D-glucosa. Los glucopiranósidos son más estables que los glucofuranósidos y predominan en el equilibrio.

PROBLEMA 25.13

Los metil-glicósidos de los 2-desoxiazúcares se han preparado por adición de metanol, catalizada por ácido, a azúcares no saturados llamados *glicales*.



Galactal

2-Desoxi-α-D-lixohexopiranósido de metilo (38%)

2-Desoxi-β-D-lixohexopiranósido de metilo (36%)

Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción.

En condiciones neutras o básicas, los glicósidos son estables en su configuración; a diferencia de los azúcares libres, de los que se derivan, los glicósidos no presentan mutarrotación. Al convertir el grupo hidroxilo anomérico en una función éter (hemiacetal ⟶ acetal) evita su regreso a la forma de cadena abierta en medios neutros o básicos. En ácidos acuosos, se puede invertir la formación de acetales, e hidrolizar el glicósido para formar un alcohol y el azúcar libre.

25.14 DISACÁRIDOS

Los disacáridos son carbohidratos que forman dos moléculas de monosacárido al hidrolizarse. Estructuralmente, los disacáridos son *glicósidos* en los que el grupo alcoxi unido al carbono anomérico se deriva de una segunda molécula de azúcar.

La *maltosa* se obtiene por hidrólisis del almidón, y la *celobiosa* por hidrólisis de la celulosa; son disacáridos isoméricos. Tanto en la maltosa como en la celobiosa, dos unidades de D-glucopiranosa están unidas por un enlace glicosídico, entre el C-1 de una unidad y el C-4 de la otra. Los dos son diasterómeros y sólo difieren en la estereoquímica del carbono anomérico, del enlace glicosídico; la maltosa es un α-glicósido, y la celobiosa es un β-glicósido.

Maltosa: (α)
Celobiosa: (β)

La estereoquímica y los puntos de unión de los enlaces glicosídicos se indican con frecuencia con símbolos, como α(1,4) para la maltosa, y β(1,4) para la celobiosa; α y β indican la estereoquímica en la posición anomérica; los números especifican los carbonos del anillo que intervienen.

Tanto la maltosa como la celobiosa tienen un grupo hidroxilo anomérico libre que no interviene en un enlace glicosídico. La configuración en el centro anomérico libre es variable, y puede ser α o β. En realidad, se han aislado dos formas estereoisoméricas de la maltosa: una que tiene su grupo hidroxilo anomérico en una orientación ecuatorial y la otra que tiene el hidroxilo anomérico axial.

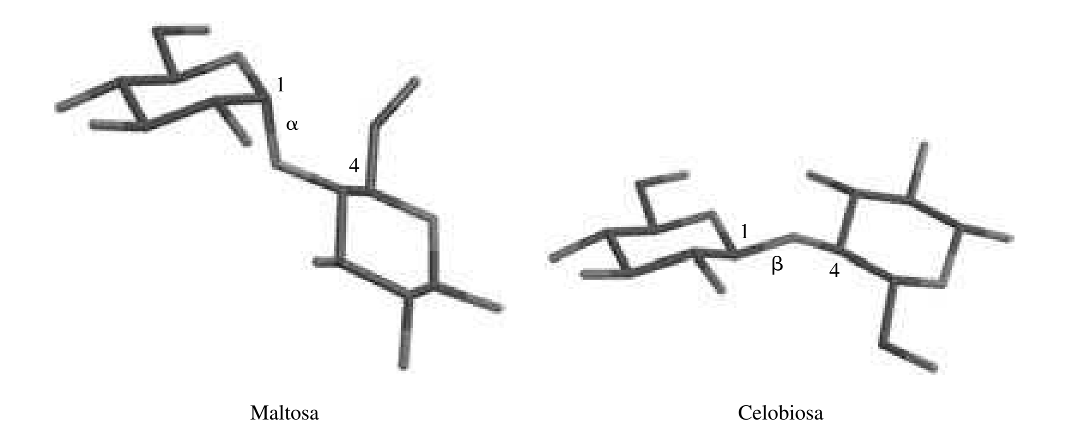
El grupo hidroxilo anomérico libre es el que se ve en la extrema derecha de la fórmula estructural anterior. El símbolo ∿∿ es para representar un enlace de estereoquímica variable.

PROBLEMA 25.14

Las dos formas estereoisoméricas de la maltosa, que se acaban de mencionar, sufren mutarrotación cuando se disuelven en agua. ¿Cuál es la estructura del intermediario clave en este proceso?

La única diferencia en sus estructuras, la estereoquímica del enlace glicosídico, hace que la maltosa y la celobiosa difieran mucho en su forma tridimensional, como se ve en los modelos moleculares de la figura 25.7. Esta diferencia de forma afecta la manera en que interaccionan la maltosa y la celobiosa con otras moléculas quirales, como las proteínas, y su comportamiento es muy distinto ante la hidrólisis catalizada por enzimas. Una enzima llamada *maltasa* cataliza la hidrólisis del enlace α-glicosídico de la maltosa, pero no tiene efecto en promover la hidrólisis del enlace β-glicosídico de la celobiosa. Una enzima distinta, la *emulsina*, produce el resultado contrario: cataliza la hidrólisis de la celobiosa, pero no la de la maltosa. El comportamiento de cada enzima es general para los glicósidos (son los glicósidos de la glucosa). La maltasa cataliza la hidrólisis de los α-glicósidos, y también se llama α-*glucosidasa*, mientras que la emulsina cataliza la hidrólisis de los β-glicósidos, y se le llama β-*glucosidasa*. La especificidad de estas enzimas posibilita un método adecuado para la determinación de estructuras, porque permite asignar la estereoquímica de los enlaces glicosídicos.

FIGURA 25.7 Modelos moleculares de los disacáridos maltosa y celobiosa. Se unen dos unidades de D-glucopiranosa por un enlace glicosídico entre C-1 y C-4. El enlace glicosídico tiene la orientación α en la maltosa, y es β en la celobiosa. La maltosa y la celobiosa son diasterómeros.



Maltosa Celobiosa

La *lactosa* es un disacárido que forma de 2 a 6% de la leche, y se le conoce como *azúcar de leche*. Difiere de la maltosa y la celobiosa en que sólo una de sus unidades de monosacárido es D-glucosa. La otra unidad de monosacárido, la que aporta su carbono anomérico al enlace glicosídico, es la D-galactosa. Al igual que la celobiosa, la lactosa es un β-glicósido.

Celobiosa:
Lactosa:

$HOCH_2$ $HOCH_2$ O O HO 1 O 4 OH HO OH HO OH

La digestión de la lactosa se facilita con la *lactasa*, que es una β-glicosidasa. Una deficiencia de esta enzima dificulta la digestión de la lactosa y causa molestias en el abdomen. La intolerancia a la lactosa es una característica genética; se puede tratar con lactasa, y limitando la cantidad de leche en la dieta.

El más familiar de todos los carbohidratos es la *sacarosa*, el azúcar común. La sacarosa es un disacárido en el que la D-glucosa y la D-fructosa están unidas en sus carbonos anoméricos por un enlace glicosídico.

Parte de D-glucosa en la molécula

$HOCH_2$ O HO HO OH α O β HO O CH_2OH CH_2OH OH

Parte de D-fructosa en la molécula

Sacarosa

Su composición química es igual, independientemente de su origen; la sacarosa de la caña es idéntica a la de la remolacha azucarera. Como la sacarosa no tiene un grupo hidroxilo anomérico libre, no sufre mutarrotación.

25.15 POLISACÁRIDOS

La *celulosa* es el principal componente estructural de la materia vegetal. La madera tiene de 30 a 40% de celulosa; el algodón, más de 90%. La fotosíntesis en las plantas es la causa de la formación de 10^9 toneladas anuales de celulosa. Desde el punto de vista estructural, la celulosa es un polisacárido formado por unidades de D-glucosa unidas por enlaces glicosídicos β(1,4) (figura 25.8). En promedio tiene 7 000 unidades de glucosa, pero puede contener hasta 12 000.

¡Qué dulce!

¿Qué tan dulce es?

No escasean los compuestos, naturales o sintéticos, con sabor dulce. Los más comunes son los azúcares naturales, en especial la sacarosa, la glucosa y la fructosa; todos se encuentran en la naturaleza. La producción mundial de sacarosa a partir de la caña y la remolacha azucarera rebasa los 100 millones de toneladas al año. La glucosa se prepara por la hidrólisis enzimática del almidón y la fructosa se fabrica por isomerización de la glucosa.

Almidón + H_2O ⟶ D-(+)-Glucosa $\underset{\text{isomerasa}}{\overset{\text{glucosa}}{\rightleftharpoons}}$ D-(−)-Fructosa

D-(+)-Glucosa: CH═O; H—C—OH; HO—C—H; H—C—OH; H—C—OH; CH_2OH

D-(−)-Fructosa: CH_2OH; C═O; HO—C—H; H—C—OH; H—C—OH; CH_2OH

Entre la sacarosa, la glucosa y la fructosa, ésta última es la más dulce. La miel es más dulce que el azúcar de mesa, porque contiene fructosa que se forma por isomerización de la glucosa, de acuerdo con la ecuación anterior.

Usted habrá notado que los refrescos embotellados contienen "jarabe de maíz de alta fructosa". El almidón de maíz se hidroliza y forma glucosa, que a continuación se trata con glucosa isomerasa para producir una mezcla rica en fructosa, que por su mayor dulzura rinde más y reduce los costos de producción. También, al usar menos edulcorante a base de carbohidratos, se reduce la cantidad de calorías.

Los edulcorantes artificiales representan una industria de miles de millones de dólares anuales. Naturalmente, el principal objetivo es maximizar la dulzura y minimizar las calorías. Los siguientes edulcorantes (o endulzantes) proporcionan una perspectiva de este campo.

Sacarina

Sucralosa

Aspartame, R = H
Neotame, R = $CH_2CH_2C(CH_3)_3$

Todos ellos son cientos de veces más dulces que la sacarosa, y se describen como edulcorantes "bajos en calorías" o "no nutritivos".

La sacarina fue descubierta en la Universidad Johns Hopkins en 1879, durante una investigación sobre derivados del alquitrán de hulla, y es el edulcorante artificial más antiguo. A pesar de su nombre, que proviene de la palabra latina que significa azúcar, la sacarina no tiene relación estructural con ningún azúcar. Tampoco es muy soluble en agua; sin embargo, el protón unido al nitrógeno es bastante ácido. La sacarina se suele vender en forma de sales de sodio o de calcio, solubles en agua. Sus primeros usos no fueron para controlar el peso, sino como sustituto del azúcar en la dieta de los diabéticos, antes de que la insulina pudiera conseguirse con facilidad.

La sucralosa tiene la estructura que más se parece a la sacarosa. La galactosa sustituye la unidad de glucosa de la sacarosa, y los cloros sustituyen a tres de los grupos hidroxilo. Los tres sustituyentes cloro no disminuyen la dulzura, pero sí interfieren la capacidad del organismo para metabolizar la sucralosa. En consecuencia, no tiene valor alimenticio y es "no calórica".

Entre los edulcorantes artificiales, el aspartame es líder en el mercado. Es un éster metílico de un dipéptido, no relacionado con carbohidrato alguno. Un pariente que se aprobó hace poco, el neotame, es todavía más dulce que el aspartame.

La sacarina, la sucralosa y el aspartame ilustran la diversidad de tipos estructurales que tienen sabor dulce, y la vitalidad y el desarrollo continuo de la industria de la que forman parte.*

*Para obtener más información, incluyendo las teorías de relaciones entre estructura y sabor, vea el simposio "Sweeteners and Sweetness Theory", en la edición de agosto de 1995 del *Journal of Chemical Education*, pp. 671-683.

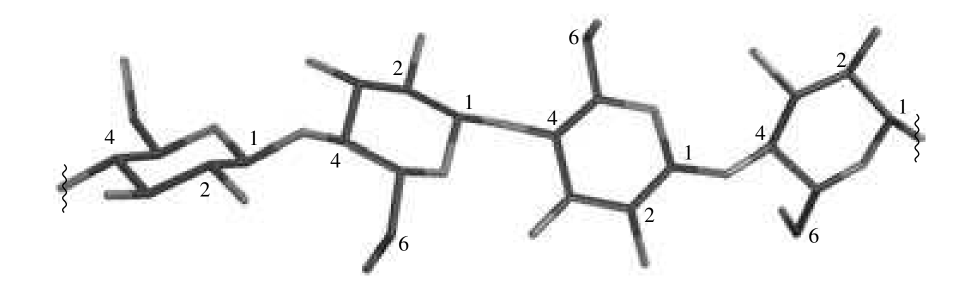


FIGURA 25.8 La celulosa es un polisacárido en el que las unidades de D-glucosa están unidas por enlaces glicosídicos β(1,4), análogos a la celobiosa. Los puentes de hidrógeno, en especial entre los grupos hidroxilo de C-2 y C-6, hacen que las unidades de glucosa se inclinen formando un ángulo de 180° entre sí.

La hidrólisis completa de todos los enlaces glicosídicos de la celulosa produce D-glucosa. La fracción de disacáridos que se obtiene con la hidrólisis parcial es celobiosa.

Como se muestra en la figura 25.8, las unidades de glucosa en la celulosa están giradas entre sí. Sin embargo, la forma general de la cadena se acerca a la lineal. En consecuencia, las cadenas vecinas se pueden empacar y formar haces donde las redes de puentes de hidrógeno estabilizan la estructura e imparten resistencia a las fibras de celulosa.

Los animales carecen de las enzimas necesarias para catalizar la hidrólisis de la celulosa, por lo que no la pueden digerir. Para los ovinos y otros rumiantes la celulosa es una fuente alimentaria indirecta. Colonias de bacterias alojadas en su tracto digestivo consumen celulosa y en el proceso la convierten en otras sustancias que el animal puede digerir.

Para conocer más acerca del almidón, vea "The Other Double Helix —The Fascinating Chemistry of Starch", en la edición de agosto de 2000 del *Journal of Chemical Education*, pp. 988-992.

Una fuente de energía más directa para los animales está en los almidones, que se encuentran en muchas plantas. El almidón es una mezcla que contiene 20% de una fracción que se dispersa en agua, llamada *amilosa*, y 80% de un segundo componente, la *amilopectina*.

Al igual que la celulosa, la amilosa es un polisacárido de la D-glucosa. Sin embargo, a diferencia de la celulosa, donde todos los enlaces glicosídicos son β, en la amilosa todos son α. El pequeño cambio estereoquímico entre la celulosa y la amilosa causa una gran diferencia en su forma y en sus propiedades. Algo de esta diferencia se puede observar en la estructura de una porción corta de la amilosa en la figura 25.9. La presencia de enlaces α-glicosídicos imparte un giro a la cadena de amilosa. Mientras que la cadena principal es aproximadamente lineal en la celulosa, es helicoidal en la amilosa. Las fuerzas de atracción *entre* las cadenas son más débiles en la amilosa, y ésta no forma la misma clase de fibras resistentes que la celulosa.

La amilopectina se parece a la amilosa por ser un polisacárido formado sobre un armazón de unidades de D-glucosa con enlaces α(1,4). Sin embargo, además de este armazón principal, en la amilosa hay ramificaciones de polisacárido con 24 a 30 unidades de glucosa unidas por enlaces glicosídicos α(1,4). Estas ramificaciones surgen del C-6 de las unidades de glucosa en diversos puntos a lo largo del armazón principal, y se unen con él mediante enlaces glicosídicos α(1,6) (figura 25.10).

FIGURA 25.9 La amilosa es un polisacárido en el que las unidades de D-glucosa están unidas por enlaces glicosídicos α(1,4), análogos a los de la maltosa. La geometría del enlace glicosídico es la causante de la formación helicoidal izquierda de la cadena.

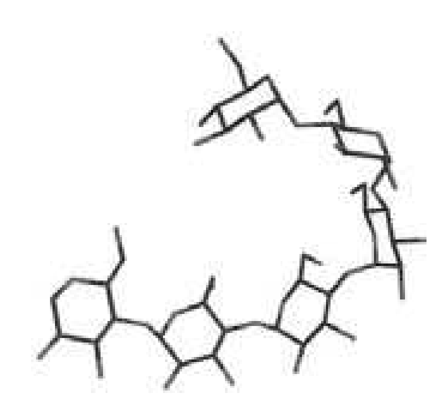


FIGURA 25.10 Amilopectina. La cadena principal (en negro) es igual que la de la amilosa. La amilopectina, sin embargo, tiene ramas (en gris) unidas a la cadena principal por enlaces glicosídicos α(1,6). Excepto por los enlaces glicosídicos que unen las ramas con la cadena principal, todos los demás enlaces glicosídicos son α(1,4).

Una de las diferencias más importantes entre la celulosa y el almidón es que los animales sí pueden digerir el almidón. Como los enlaces glicosídicos en el almidón son α, las enzimas animales α-glicosidasa pueden catalizar la hidrólisis hasta glucosa. Cuando hay disponible más glucosa de la necesaria como fuente de energía, los animales la almacenan en forma de glucógeno. El glucógeno se parece a la amilopectina por ser un polisacárido ramificado de unidades de D-glucosa enlazadas α(1,4), con las ramificaciones unidas al C-6 de la cadena principal. La frecuencia de esas ramificaciones es mayor en el glucógeno que en la amilopectina.

25.16 DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS CARBOHIDRATOS

Las técnicas actuales para la determinación de estructuras en la química de los carbohidratos son sustancialmente iguales a las que se usan en cualquier otra clase de compuestos. Todos los métodos instrumentales modernos, incluyendo la espectrometría de masas y la espectroscopia de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear se aplican al problema. Si la sustancia desconocida es cristalina, la difracción de rayos X puede proporcionar la información estructural precisa, que, en los mejores casos, equivale a tomar una fotografía tridimensional de la molécula.

Antes de que hubiera una mayor disponibilidad de los métodos instrumentales, el método principal para determinar estructuras se basaba en una serie de reacciones y pruebas químicas. La respuesta de una sustancia desconocida a varios reactivos y procedimientos producía un conjunto de datos con el que se deducía la estructura. Algunos de esos procedimientos se siguen usando como suplemento de la información obtenida con los métodos instrumentales. Para comprender mejor el alcance y las limitaciones de estas pruebas, es necesario repasar en forma breve las reacciones químicas de los carbohidratos. En muchos casos esas reacciones no son más que aplicaciones de la química, que usted ya ha aprendido. Sin embargo, algunas de las transformaciones son exclusivas de los carbohidratos.

El método clásico de determinación de estructuras en la química de los carbohidratos tiene su mejor ejemplo en el trabajo de Fischer con la D-glucosa. Una crónica detallada de este estudio aparece en la edición de agosto de 1941 del *Journal of Chemical Education* (pp. 353-357).

25.17 REDUCCIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

Aunque los carbohidratos existen casi en su totalidad como hemiacetales cíclicos en solución acuosa, se encuentran en rápido equilibrio con sus formas de cadena abierta, y la mayoría de los reactivos que reaccionan con los aldehídos y las cetonas simples reaccionan en forma análoga con los grupos funcionales carbonilo de los carbohidratos.

El grupo carbonilo de los carbohidratos puede ser reducido a una función alcohol. Entre los procedimientos típicos están la hidrogenación catalítica y la reducción con borohidruro de sodio. El hidruro de litio y aluminio no es adecuado, porque no es compatible con los disolventes (agua, alcoholes) que se requieren para disolver los carbohidratos. A los productos de la reducción de los carbohidratos se les llama **alditoles**. Como estos alditoles no tienen grupo carbonilo, naturalmente son incapaces de formar hemiacetales cíclicos, y existen exclusivamente en forma no cíclica.

α-D-Galactofuranosa, o
β-D-Galactofuranosa, o
α-D-Galactopiranosa, o
β-D-Galactopiranosa

⇌ D-Galactosa (CHO; H–OH; HO–H; HO–H; H–OH; CH_2OH) $\xrightarrow[H_2O]{NaBH_4}$ Galactitol (90%) (CH_2OH; H–OH; HO–H; HO–H; H–OH; CH_2OH)

D-Galactosa Galactitol (90%)

PROBLEMA 25.15

El galactitol que se forma por reducción de la D-galactosa con borohidruro de sodio en la ecuación anterior, ¿es ópticamente activo? Explique por qué.

Otro nombre del glucitol, que se obtiene por la reducción de la D-glucosa, es *sorbitol*; se usa como edulcorante, en especial en dietas especiales que prescriben poca azúcar. La reducción de la D-fructosa produce una mezcla de glucitol y manitol, que corresponde a las dos configuraciones posibles en el centro de quiralidad recién generado en el C-2.

25.18 OXIDACIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

Una propiedad característica de una función aldehído es su sensibilidad a la oxidación. Una solución de sulfato de cobre(II) en forma de su complejo con citrato (**reactivo de Benedict**) oxida a los aldehídos alifáticos y forma el ácido carboxílico correspondiente.

$$RCH(=O) + 2Cu^{2+} + 5HO^- \longrightarrow RCO^-(=O) + Cu_2O + 3H_2O$$

Aldehído | Del sulfato de cobre(II) | Ion hidróxido | Anión carboxilato | Óxido de cobre(I) | Agua

La formación de un precipitado rojo de óxido de cobre(I), debido a la reducción del Cu(II), se toma como resultado positivo en el análisis de un aldehído. Los carbohidratos que dan positivo con el reactivo de Benedict se llaman **azúcares reductores**.

El reactivo de Benedict es el material clave de un equipo de análisis que se vende en las farmacias, y que sirve para vigilar el nivel de glucosa en la orina.

Las aldosas son azúcares reductores, porque poseen una función aldehído en su forma de cadena abierta. Las cetosas también son azúcares reductores. Bajo las condiciones de la prueba, las cetosas se equilibran con las aldosas a través de *intermediarios enodiol*, y las aldosas son oxidadas por el reactivo.

$$CH_2OH{-}C({=}O){-}R \rightleftharpoons CHOH{=}C(OH){-}R \rightleftharpoons CH{=}O{-}CHOH{-}R \xrightarrow{Cu^{2+}} \text{prueba positiva (se forma } Cu_2O)$$

Cetosa Enodiol Aldosa

La misma clase de equilibrio se observa para las α-hidroxicetonas en general; esos compuestos dan positivo en la determinación con el reactivo de Benedict. Todo carbohidrato que

contiene una función hemiacetal libre es un azúcar reductor. El hemiacetal libre está en equilibrio con la forma de cadena abierta, y es susceptible a la oxidación. La maltosa, por ejemplo, da positivo a la prueba con el reactivo de Benedict.

HOCH$_2$ HOCH$_2$ HOCH$_2$ HOCH$_2$
O O O OH
HO O OH ⇌ HO O CH=O $\xrightarrow{Cu^{2+}}$ prueba positiva (se forma Cu_2O)
HO OH HO OH HO OH HO OH

Maltosa

Forma de cadena abierta de la maltosa

Los glicósidos en los que el carbono anomérico es parte de una función acetal no son azúcares reductores y no dan positivo en la prueba.

HOCH$_2$ O HO HO H OH OCH_3

Metil-α-D-glucopiranósido: no es un azúcar reductor

HOCH$_2$ O HO HO OH H OH O OH O CH_2OH HOCH$_2$

Sacarosa: no es un azúcar reductor

PROBLEMA 25.16

¿Cuál de los siguientes compuestos cabe esperar que dé positivo con el reactivo de Benedict? ¿Por qué?

a) Galactitol (vea la estructura al margen)
b) L-Arabinosa
c) 1,3-Dihidroxiacetona
d) D-Fructosa
e) Lactosa
f) Amilosa

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El galactitol carece de un aldehído, una α-hidroxicetona o una función hemiacetal, por lo que no puede ser oxidado por Cu^{2+}, y no da positivo en una prueba con reactivo de Benedict.

CH_2OH
H—OH
HO—H
HO—H
H—OH
CH_2OH

Galactitol

La *solución de Fehling*, que es un complejo de tartrato y sulfato de cobre(II), también se ha usado como prueba para los azúcares reductores.

Los derivados de las aldosas en que la función aldehído terminal se oxida hasta ácido carboxílico se llaman **ácidos aldónicos**. A estos ácidos se les asigna el nombre sustituyendo la terminación *-osa* de la aldosa por *-ónico*, y anteponiendo la palabra *ácido*. La oxidación de las aldosas con bromo es el método que se usa con más frecuencia para preparar ácidos aldónicos, e implica la forma furanosa o piranosa del carbohidrato.

HO O HO OH OH H $\xrightarrow[H_2O]{Br_2}$ HO O HO OH O ⇌ CO_2H H—OH HO—H H—OH CH_2OH ⇌ HOCH$_2$ O O H OH H H OH

β-D-Xilopiranosa

Ácido D-xilónico (90%)

Los ácidos aldónicos existen en equilibrio con las lactonas de cinco o seis miembros. Se pueden aislar en forma de sales de carboxilato de sus formas de cadena abierta, al tratarlos con bases.

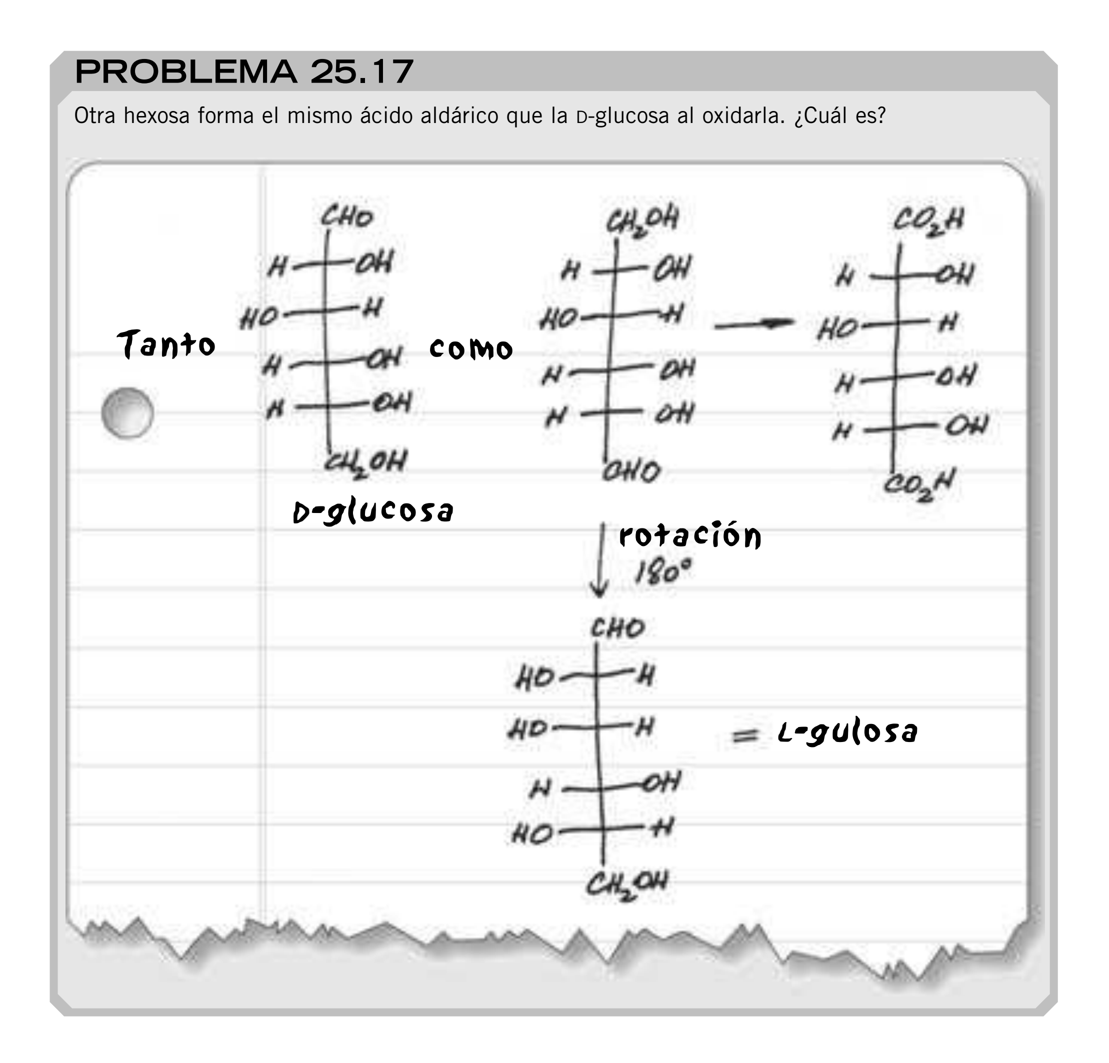
La reacción de las aldosas con ácido nítrico lleva a la formación de **ácidos aldáricos** por oxidación tanto del aldehído como de la función alcohol primario terminal, para formar grupos de ácidos carboxílicos. Los ácidos aldáricos también se llaman *ácidos sacáricos*, y se les asigna nombre anteponiendo la palabra *ácido* y sustituyendo la terminación -*osa* del carbohidrato correspondiente por -*árico*.

CHO		CO_2H
H—OH		H—OH
HO—H	$\xrightarrow[60°C]{HNO_3}$	HO—H
H—OH		H—OH
H—OH		H—OH
CH_2OH		CO_2H
D-Glucosa		Ácido D-glucárico (41%)

Al igual que los ácidos aldónicos, los aldáricos existen principalmente como lactonas.

PROBLEMA 25.17

Otra hexosa forma el mismo ácido aldárico que la D-glucosa al oxidarla. ¿Cuál es?



Los **ácidos urónicos** tienen un estado de oxidación entre los ácidos aldónicos y aldáricos. Tienen una función aldehído en un extremo de su cadena de carbonos, y un grupo ácido carboxílico en el otro.

Proyección de Fischer del ácido D-glucurónico

Forma β-piranosa del ácido D-glucurónico

Los ácidos urónicos son intermediarios en la biosíntesis de varios procesos metabólicos. Por ejemplo, el ácido ascórbico (vitamina C), es biosintetizado pasando por ácido glucurónico. Muchos productos metabólicos de desecho se excretan en la orina en forma de sales de glucuronato.

25.19 FORMACIÓN DE CIANHIDRINAS Y EXTENSIÓN DE LA CADENA

La presencia de una función aldehído en su forma de cadena abierta hace que las aldosas sean reactivas ante la adición nucleofílica del cianuro de hidrógeno. Esta adición produce una mezcla de cianhidrinas diasteroméricas.

α-L-Arabinofuranosa, o
β-L-Arabinofuranosa, o
α-L-Arabinopiranosa, o
β-L-Arabinopiranosa

$\xrightarrow{HCN}$ +

L-Arabinosa L-Manononitrilo L-Glucononitrilo

La reacción se usa para aumentar la cadena de las aldosas en la síntesis de azúcares nuevos o raros. En este caso, la L-arabinosa, la sustancia de partida, es un producto natural abundante, y posee las configuraciones correctas en sus tres centros de quiralidad, para poder elaborar los L-enantiómeros, relativamente raros, de la glucosa y la manosa. Después de formar la cianhidrina, los grupos ciano se convierten en funciones aldehído por hidrogenación en solución acuosa. Bajo estas condiciones, el —C≡N se reduce a —CH═NH, y se hidroliza rápidamente a —CH═O. El uso de un catalizador envenenado de paladio sobre sulfato de bario evita que se prolongue la reducción hasta los alditoles.

$\xrightarrow[Pd/BaSO_4]{H_2,\ H_2O}$

L-Manononitrilo

L-Manosa (56% de rendimiento sobre la L-arabinosa)

De igual modo, se ha reducido el L-glucononitrilo a L-glucosa; su rendimiento fue 26% a partir de la L-arabinosa.

Una versión anterior de esta secuencia es la **síntesis de Kiliani-Fischer**. También se pasa por una cianhidrina, pero usa un método menos eficiente para convertir el grupo ciano en el aldehído que se requiere.

25.20 EPIMERIZACIÓN, ISOMERIZACIÓN Y RUPTURA RETRO-ALDÓLICA

Los carbohidratos participan en varias reacciones de isomerización y degradación, tanto en condiciones de laboratorio como biológicas. Por ejemplo, se forma una mezcla de glucosa, fructosa y manosa cuando cualquiera de ellas se trata con una base acuosa. Esta reacción se puede comprender si se examinan las consecuencias de la enolización de la glucosa:

CHO
H—C—OH
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

D-Glucosa (configuración *R* en C-2)

$\underset{}{\overset{HO^-, H_2O}{\rightleftharpoons}}$

CHOH
‖
C—OH
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

Enodiol (C-2 no es centro de quiralidad)

$\underset{}{\overset{HO^-, H_2O}{\rightleftharpoons}}$

CHO
HO—C—H
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

D-Manosa (configuración *S* en C-2)

Debido a que se pierde la configuración de C-2 en la enolización, el enodiol intermediario se puede regresar a D-glucosa o a D-manosa. A dos estereoisómeros que tienen varios centros de quiralidad, pero que sólo difieren en configuración de uno de ellos, se les llama **epímeros**. La glucosa y la manosa son epiméricas en C-2. Bajo estas condiciones, la epimerización sólo se hace en el C-2, porque es el único que es α al grupo carbonilo.

Los epímeros son un tipo de diasterómeros.

Hay otra reacción posible para el enodiol intermediario. La transferencia de un protón del agua a C-1 convierte al enodiol no en una aldosa, sino en la cetosa D-fructosa:

D-Glucosa o D-Manosa

$\underset{}{\overset{HO^-, H_2O}{\rightleftharpoons}}$

CHOH
‖
C—OH
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

Enodiol

$\underset{}{\overset{HO^-, H_2O}{\rightleftharpoons}}$

CH_2OH
C═O
HO—H
H—OH
H—OH
CH_2OH

D-Fructosa

Vea más detalles de este proceso en el ensayo *¡Qué dulce!*

La isomerización de la D-glucosa a D-fructosa pasando por un enodiol intermediario es un paso importante en la **glicólisis**, complicado proceso (de 11 pasos) mediante el cual un organismo convierte la glucosa en energía química. El sustrato no es la glucosa misma, sino su éster 6-fosfato. La enzima que cataliza la isomerización se llama *fosfoglucosa isomerasa*.

D-Glucosa 6-fosfato

D-Glucosa 6-fosfato en su forma de cadena abierta

Enodiol

D-Fructosa 6-fosfato en su forma de cadena abierta

D-Fructosa 6-fosfato

Después de formarse, D-fructosa-6-fosfato se convierte en su correspondiente diéster 1,6-Fosfato, que se rompe y forma dos fragmentos de tres carbonos, bajo la influencia de la enzima *aldolasa*:

aldolasa

D-Fructosa 1,6-difosfato

Fosfato de dihidroxiacetona

D-Gliceraldehído 3-fosfato

Esta ruptura es una reacción *retro-aldólica*. Es lo inverso del proceso con el que se formaría D-fructosa 1,6-difosfato, por adición aldólica del enolato del fosfato de dihidroxiacetona al D-gliceraldehído 3-fosfato. La enzima aldolasa cataliza ambas reacciones, la adición aldólica de los dos componentes, y en la glicólisis, la ruptura retro-aldólica de D-fructosa 1,6-difosfato.

En los demás pasos de la glicólisis se usa como sustrato el D-gliceraldehído 3-fosfato formado en la reacción de ruptura catalizada por la aldolasa. Su coproducto, el fosfato de dihidroxiacetona, no se desperdicia. La enzima *triosafosfato isomerasa* convierte el fosfato de dihidroxiacetona en D-gliceraldehído 3-fosfato que entra a la ruta de la glicólisis para sufrir otras transformaciones.

PROBLEMA 25.18

Sugiera una estructura razonable del intermediario en la conversión de fosfato de dihidroxiacetona en D-gliceraldehído 3-fosfato.

Las reacciones de ruptura de los carbohidratos también se llevan a cabo al tratarlos con base acuosa durante tiempos prolongados, como consecuencia de reacciones retro-aldólicas catalizadas por bases. Como se indicó en la sección 18.2, la adición retro-aldólica es un proceso reversible, y los compuestos β-hidroxicarbonílicos se pueden romper para formar un enolato y un aldehído o una cetona.

25.21 ACILACIÓN Y ALQUILACIÓN DE GRUPOS HIDROXILO EN LOS CARBOHIDRATOS

Los grupos alcohol de los carbohidratos participan en reacciones químicas típicas de las funciones hidroxilo. Se convierten en ésteres por reacción con cloruros de acilo y con anhídridos de ácidos carboxílicos.

HOCH$_2$, HO, HO, HO, OH, O + $5CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ $\xrightarrow{\text{piridina}}$ $CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$, $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O$, $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O$, $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O$, $O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

α-D-Glucopiranosa | Anhídrido acético | 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetil-α-D-glucopiranosa (88%)

Los éteres se forman bajo las condiciones de la síntesis de Williamson de éteres. Los éteres metílicos de los carbohidratos se preparan muy bien por alquilación con yoduro de metilo en presencia de óxido de plata.

HOCH$_2$, HO, HO, HO, OCH$_3$, O + $4CH_3I$ $\xrightarrow[CH_3OH]{Ag_2O}$ CH_3OCH_2, CH_3O, CH_3O, CH_3O, OCH_3, O

α-D-Glucopiranósido de metilo | Yoduro de metilo | 2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-α-D-glucopiranósido de metilo (97%)

Esta reacción se ha usado en una forma muy imaginativa para determinar el tamaño del anillo de los glicósidos. Una vez que se han metilado todos los grupos hidroxilo libres de un glicósido, el glicósido se somete a una hidrólisis catalizada por ácido. Sólo el grupo metoxi anomérico se hidroliza bajo estas condiciones: otro ejemplo de la facilidad de formación de carbocationes en la posición anomérica.

CH_3OCH_2, CH_3O, CH_3O, CH_3O, OCH_3, O $\xrightarrow{H_3O^+}$ CH_3OCH_2, CH_3O, CH_3O, CH_3O, OH, O $\rightleftharpoons$ CHO; H—OCH$_3$; CH$_3$O—H; H—OCH$_3$; H—OH; CH$_2$OCH$_3$

2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-α-D-glucopiranósido de metilo | 2,3,4,6-Tetra-*O*-metil-D-glucosa

Observe que todos los grupos hidroxilo en el azúcar libre, excepto el de C-5, están metilados. El carbono 5 no se metila, porque originalmente era el oxígeno del anillo en el glicósido metilado. Una vez que se ha determinado la posición del grupo hidroxilo en el azúcar libre, ya sea por espectroscopia o convirtiendo el azúcar en un compuesto conocido, queda revelado el tamaño del anillo.

25.22 OXIDACIÓN DE CARBOHIDRATOS CON ÁCIDO PERYÓDICO

La oxidación con ácido peryódico (sección 15.12) es de uso muy común como método analítico en la química de los carbohidratos. Se obtiene información estructural midiendo la cantidad de equivalentes de ácido peryódico que reaccionan con determinado compuesto, e identificando los productos de reacción. Un diol vecinal consume un equivalente de peryodato, y se rompe formando dos compuestos carbonílicos:

$$R_2C(OH)—CR'_2(OH) + HIO_4 \longrightarrow R_2C{=}O + R'_2C{=}O + HIO_3 + H_2O$$

Diol vecinal; Ácido peryódico; Dos compuestos carbonílicos; Ácido yódico; Agua

Los compuestos α-hidroxicarbonílicos se rompen para formar un ácido carboxílico y un compuesto carbonílico:

$$RC({=}O)CR'_2(OH) + HIO_4 \longrightarrow RC({=}O)OH + R'_2C{=}O + HIO_3$$

Compuesto α-hidroxi-carbonílico; Ácido peryódico; Ácido carboxílico; Compuesto carbonílico; Ácido yódico

Cuando tres carbonos contiguos tienen grupos hidroxilo, se consumen dos moles de peryodato por mol de carbohidrato, y el carbono central se oxida a una molécula de ácido fórmico:

$$R_2C(OH)—CH(OH)—CR'_2(OH) + 2HIO_4 \longrightarrow R_2C{=}O + HC({=}O)OH + R'_2C{=}O + 2HIO_3$$

Puntos donde sucede la ruptura; Ácido peryódico; Compuesto carbonílico; Ácido fórmico; Compuesto carbonílico; Ácido yódico

Las funciones éter y acetal no se ven afectadas por el reactivo.

El uso de la oxidación con ácido peryódico en la determinación de la estructura se puede ilustrar con un caso en el que se obtuvo un metilglicósido desconocido por la reacción de la D-arabinosa con metanol y cloruro de hidrógeno. Se identificó que el tamaño del anillo era de cinco miembros, porque sólo se consumió un mol de ácido peryódico por uno de glicósido, y no se produjo ácido fórmico. Si el anillo hubiera sido de seis miembros, se habrían requerido dos moles de ácido peryódico por mol de glicósido, y se habría producido un mol de ácido fórmico.

Sólo un sitio para la ruptura con ácido peryódico en el α-D-arabinofuranósido de metilo

Dos sitios para la ruptura con ácido peryódico en el α-D-arabinopiranósido de metilo; se pierde C-3 como ácido fórmico

PROBLEMA 25.19

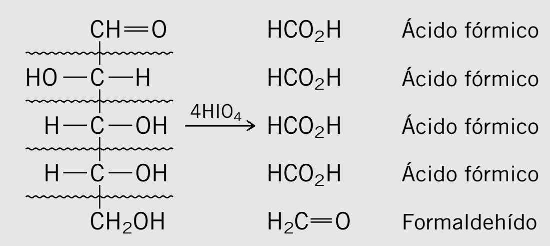
Escriba los productos de la oxidación de cada una de las sustancias siguientes con ácido peryódico. ¿Cuántos moles de reactivo se consumirán por mol de sustrato en cada caso?

a) D-Arabinosa

b) D-Ribosa

c) β-D-Glucopiranósido de metilo

d)



SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El α-hidroxialdehído al final de la cadena de azúcar se rompe, así como todas las funciones diol vecinales. Se requieren cuatro moles de ácido peryódico por mol de D-arabinosa. Se producen cuatro moles de ácido fórmico y uno de formaldehído.

D-Arabinosa, mostrando puntos de ruptura con ácido peryódico; cada ruptura requiere un equivalente de HIO_4.

D-Arabinosa	$\xrightarrow{4HIO_4}$	Productos	
CH═O		HCO_2H	Ácido fórmico
HO—C—H		HCO_2H	Ácido fórmico
H—C—OH		HCO_2H	Ácido fórmico
H—C—OH		HCO_2H	Ácido fórmico
CH_2OH		$H_2C{=}O$	Formaldehído

25.23 RESUMEN

Sección 25.1 ¡Los carbohidratos son moléculas maravillosas! En la mayoría de ellos, cada carbono tiene un grupo funcional, y la naturaleza de los grupos funcionales varía cuando la molécula se interconvierte en sus formas de cadena abierta y de hemiacetal cíclico. Toda tarea de comprender a los carbohidratos debe comenzar con su estructura.

Los carbohidratos son polihidroxialdehídos y cetonas. Los derivados de los aldehídos se clasifican como **aldosas**; los derivados de las cetonas son **cetosas**.

Sección 25.2 Las proyecciones de Fischer y la notación D-L se usan normalmente para describir la estereoquímica de los carbohidratos. Los modelos son los enantiómeros del gliceraldehído.

D-(+)-Gliceraldehído	L-(−)-Gliceraldehído
CHO	CHO
H—C—OH	HO—C—H
CH_2OH	CH_2OH

Sección 25.3 Las aldotetrosas tienen dos centros de quiralidad, por lo que son posibles cuatro estereoisómeros. Se asignan a la serie D o L según sea su configuración en su centro de quiralidad de número mayor: si es análoga al D- o al L-gliceraldehído, respectivamente. Ambos grupos hidroxilo están del mismo lado de la proyección de Fischer en la eritrosa, pero en lados opuestos en la treosa. Las proyecciones de Fischer de la D-eritrosa y D-treosa se muestran en la figura 25.2.

Sección 25.4 De las ocho aldopentosas estereoisoméricas, en la figura 25.2 se muestran las proyecciones de Fischer de los D-enantiómeros (D-ribosa, D-arabinosa, D-xilosa y D-lixosa). De igual manera, en la figura 25.2 se muestran las proyecciones de Fischer de las seis D-aldohexosas.

Sección 25.5 Las aldohexosas son alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa. La frase nemotécnica "*All altruists gladly make gum in gallon tanks*" es útil para recordar la proyección correcta de Fischer para cada una.

Secciones 25.6 y 25.7 La mayoría de los carbohidratos existen como hemiacetales cíclicos. Los que tienen un anillo de cinco miembros se llaman formas de **furanosa**; los que tienen anillos de seis miembros se llaman formas de **piranosa**.

α-D-Ribofuranosa β-D-Glucopiranosa

El **carbono anomérico** de un acetal cíclico es el que está unido a *dos* oxígenos, y el que corresponde al carbono carbonílico en la forma de cadena abierta. Los símbolos α y β indican la configuración en el carbono anomérico.

Sección 25.8 Un determinado carbohidrato se puede interconvertir entre sus formas de furanosa y piranosa, y entre la configuración α y β de cada forma. El cambio de una forma a una mezcla en equilibrio de todos los hemiacetales posibles causa un cambio de rotación óptica llamado **mutarrotación**.

Sección 25.9 Las cetosas se caracterizan por la terminación *-ulosa* de su nombre. La mayoría de las cetosas naturales tienen su grupo carbonilo ubicado en C-2. Al igual que las aldosas, las cetosas forman hemiacetales cíclicos, y existen en las formas de furanosa y piranosa.

Secciones 25.10 a 25.12 Entre los carbohidratos modificados estructuralmente están los **desoxiazúcares**, **aminoazúcares** y los **carbohidratos de cadena ramificada**.

Sección 25.13 Los glicósidos son acetales, compuestos en los que el grupo hidroxilo anomérico se ha sustituido por un grupo alcoxi. Los glicósidos se preparan fácilmente dejando reposar una solución del carbohidrato en un alcohol, en presencia de un catalizador ácido.

D-Glucosa + ROH $\xrightarrow{H^+}$ (glicósido) + H_2O

Un glicósido

Secciones 25.14 y 25.15 Los **disacáridos** son carbohidratos en los que se unen dos monosacáridos mediante un enlace glicosídico. Los **polisacáridos** tienen muchas unidades de polisacárido unidas con enlaces glicosídicos. La hidrólisis completa de los disacáridos y los polisacáridos rompe los enlaces glicosídicos y forma los monosacáridos componentes libres.

TABLA 25.2 Resumen de reacciones de los carbohidratos

Reacción (sección) y comentarios	Ejemplo
Transformaciones del grupo carbonilo	
Reducción (sección 25.17) El grupo carbonilo en las aldosas y cetosas se reduce con borohidruro de sodio o por hidrogenación catalítica. A los productos se les llama *alditoles*.	D-Arabinosa (CHO; HO—H; H—OH; H—OH; CH_2OH) $\xrightarrow[\text{etanol-agua}]{H_2,\ Ni}$ D-Arabinitol (80%) (CH_2OH; HO—H; H—OH; H—OH; CH_2OH)
Oxidación con el reactivo de Benedict (sección 25.18) A los azúcares que contienen una función hemiacetal libre se les llama azúcares reductores. Reaccionan con sulfato de cobre(II) en presencia de un amortiguador de citrato de sodio/carbonato de sodio (reactivo de Benedict) y forman un precipitado rojo de óxido de cobre(I). Se usa como ensayo cualitativo de azúcares reductores.	Aldosa (CHO—CHOH—R) o Cetosa (CH_2OH—C=O—R) $\xrightarrow{Cu^{2+}}$ Ácido aldónico (CO_2H—CHOH—R) + Óxido de cobre(I) (Cu_2O)
Oxidación con bromo (sección 25.18) Cuando se requiere un método de preparación de un ácido aldónico se usa la oxidación con bromo. El ácido aldónico se forma como lactona. Esta es una reacción que se describe con más propiedad como reacción del grupo hidroxilo anomérico que como un aldehído libre.	L-Ramnosa (CHO; H—OH; H—OH; HO—H; HO—H; CH_3) $\xrightarrow[H_2O]{Br_2}$ L-Ramnonolactona: lactona de cinco miembros (57%) + lactona de seis miembros (6%)
Extensión de cadena pasando por la formación de cianhidrina (sección 25.19) La síntesis de Kiliani-Fischer se efectúa por adición nucleofílica de HCN a una aldosa, seguida por la conversión del grupo ciano a un aldehído. El resultado es una mezcla de estereoisómeros; las dos aldosas son epiméricas en C-2. La sección 25.19 describe la versión moderna de la síntesis de Kiliani-Fischer. El ejemplo de la derecha ilustra la versión clásica.	D-Ribosa (CHO; H—OH; H—OH; H—OH; CH_2OH) $\xrightarrow[H_2O]{NaCN}$ (CN; H—C—OH; H—OH; H—OH; H—OH; CH_2OH) + (CN; HO—C—H; H—OH; H—OH; H—OH; CH_2OH); cada una $\xrightarrow{H_2O,\ \text{calor}}$ Alonolactona (35 a 40%) + Altronolactona (casi 45%); separación de lactonas diasterómeras y reducción de alonolactona con amalgama de sodio → D-Alosa (34%) (CHO; H—OH; H—OH; H—OH; H—OH; CH_2OH)

(*continúa*)

TABLA 25.2 Resumen de reacciones de los carbohidratos (*continuación*)

Reacción (sección) y comentarios	Ejemplo
Formación de enodiol (sección 25.20) La enolización de una aldosa o una cetosa forma un enodiol. Los enodioles se pueden regresar a aldosas o cetosas con pérdida de la estereoquímica, en el átomo de carbono -α.	D-Gliceraldehído ⇌ Enodiol ⇌ 1,3-Dihidroxiacetona
Reacciones del grupo hidroxilo	
Acilación (sección 25.21) La esterificación de los grupos hidroxilo disponibles se efectúa cuando los carbohidratos se tratan con agentes acilantes.	Sacarosa $\xrightarrow[\text{piridina}]{CH_3COCCH_3 \text{ (anhídrido acético)}}$ Octaacetato de sacarosa (66%) $(AcO = CH_3CO)$ con C=O
Alquilación (sección 25.21) Los halogenuros de alquilo reaccionan con los carbohidratos y forman éteres en los grupos hidroxilo disponibles. Es una aplicación de la síntesis de Williamson de éteres a los carbohidratos.	4,6-*O*-Bencilideno-α-D-glucopiranósido de metilo $\xrightarrow[KOH]{C_6H_5CH_2Cl}$ 2,3-di-*O*-Bencil-4-6-*O*-bencilideno-α-D-glucopiranósido de metilo (92%)
Oxidación con ácido peryódico (sección 25.22) Las funciones diol vecinales y α-hidroxicarbonilo, en los carbohidratos, se rompen por el ácido peryódico. Se usa como medio analítico para determinar la estructura.	2-Desoxi-D-ribosa $+ 2HIO_4 \longrightarrow$ Propanodial ($OHC-CH_2-CHO$) + Ácido fórmico ($HCOOH$) + Formaldehído ($HCHO$)

Secciones 25.16 a 25.22 Los carbohidratos tienen reacciones químicas características de los aldehídos y las cetonas, alcoholes, dioles y de otras clases de compuestos dependiendo de su estructura. En la tabla 25.2 se presenta un resumen de las reacciones que se describieron en este capítulo. Aunque algunas de ellas tienen valor en síntesis, muchas se usan en análisis y en determinaciones de estructura.

PROBLEMAS

CHO
H—OH
HO—H
H—OH
CH_2OH
D-(+)-Xilosa

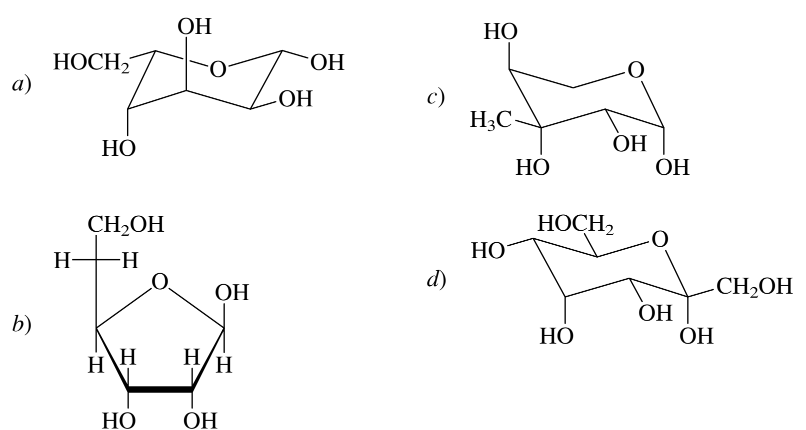
25.20 Analice la proyección de Fischer de la D-(+)-xilosa, y asigne las fórmulas estructurales de:

a) (−)-Xilosa (proyección de Fischer)
b) Xilitol
c) β-D-Xilopiranosa
d) α-L-Xilofuranosa
e) α-L-Xilofuranósido de metilo
f) Ácido D-xilónico (proyección de Fischer de cadena abierta)
g) δ-Lactona del ácido D-xilónico
h) γ-Lactona del ácido D-xilónico
i) Ácido xilárico (proyección de Fischer de cadena abierta)

25.21 Entre los carbohidratos que se muestran en la figura 25.2, seleccione las D-aldohexosas que formen:

a) Un producto ópticamente inactivo por reducción con borohidruro de sodio
b) Un producto ópticamente inactivo por oxidación con bromo
c) Un producto ópticamente inactivo por oxidación con ácido nítrico
d) El mismo enodiol

25.22 Escriba la proyección de Fischer de la forma de cadena abierta de cada uno de los carbohidratos siguientes:



25.23 ¿Cuáles son las configuraciones *R*,*S* de los tres centros de quiralidad en la D-ribosa? (Aquí ayudará elaborar un modelo molecular.)

25.24 Entre los carbohidratos que se muestran en el problema 25.22, escoja los que:

a) Pertenezcan a la serie L
b) Sean desoxiazúcares
c) Sean azúcares de cadena ramificada
d) Sean cetosas
e) Sean formas de furanosa
f) Tengan la configuración α en su carbono anomérico

25.25 ¿Cuántas cetopentosas puede haber? Escriba sus proyecciones de Fischer.

25.26 La proyección de Fischer de la D-apiosa, un carbohidrato de cadena ramificada, se presentó en la sección 25.12.

a) ¿Cuántos centros de quiralidad hay en la forma de cadena abierta de la D-apiosa?
b) La D-apiosa ¿forma un alditol ópticamente activo por reducción?

c) ¿Cuántos centros de quiralidad hay en las formas de furanosa de la D-apiosa?

d) ¿Cuántas formas estereoisoméricas de furanosa puede tener la D-apiosa? Escriba sus fórmulas de Haworth.

25.27 El tratamiento de la D-manosa con metanol, en presencia de un catalizador ácido, forma cuatro productos isoméricos con la fórmula molecular $C_7H_{14}O_6$. ¿Cuáles son esos productos?

25.28 La maltosa y la celobiosa (sección 25.14) son ejemplos de disacáridos derivados de unidades de D-glucopiranosilo.

a) ¿Cuántos otros disacáridos que cumplan con este requisito estructural son posibles?

b) ¿Cuántos de ellos son azúcares reductores?

25.29 La genciobiosa tiene la fórmula molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$, y se ha obtenido de la raíz de la genciana, así como por la hidrólisis de la amigdalina. La genciobiosa existe en dos formas distintas: una que se funde a 86°C, y la otra a 190°C. La forma de menor punto de fusión es dextrógira ($[\alpha]_D^{22}$ +16°), la de mayor punto de fusión es levógira ($[\alpha]_D^{22}$ −6°). Sin embargo, la rotación de una solución acuosa de cualquiera de las formas cambia de manera gradual hasta que se observa un valor final de $[\alpha]_D^{22}$ +9.6°. La hidrólisis de la genciobiosa se cataliza en forma eficiente con la emulsina, y produce dos moles de D-glucosa por mol de genciobiosa. La genciobiosa forma un éter octametílico, que por hidrólisis en ácido diluido produce 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucosa y 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glucosa. ¿Cuál es la estructura de la genciobiosa?

25.30 Los *glicósidos cianogénicos* son potencialmente tóxicos, porque desprenden cianuro de hidrógeno por hidrólisis catalizada por enzimas o por ácidos. Proponga un mecanismo que explique este comportamiento en el caso de la hidrólisis ácida de la linamarina y la amigdalina.

a) [Estructura: HO, HO, HO, CH_2OH, O, $OC(CH_3)_2$ con CN]

Linamarina

b) [Estructura: HO, HO, HO, CO_2H, O, $OCHC_6H_5$ con CN]

Amigdalina

25.31 Los siguientes son los anómeros más estables de las formas de piranosa de la D-glucosa, D-manosa y D-galactosa:

[Estructuras: $HOCH_2$, HO, HO, HO, O, OH; $HOCH_2$, OH, HO, HO, O, OH; HO, CH_2OH, HO, HO, O, OH]

β-D-Glucopiranosa (64% en el equilibrio)

α-D-Manopiranosa (68% en el equilibrio)

β-D-Galactopiranosa (64% en el equilibrio)

Con base en estas observaciones empíricas y en sus conocimientos de los efectos estéricos en los anillos de seis miembros, pronostique la forma preferida (α- o β-piranosa) en el equilibrio en solución acuosa de cada una de las sustancias siguientes:

a) D-Gulosa

b) D-Talosa

c) D-Xilosa

d) D-Lixosa

25.32 Basando sus respuestas en el mecanismo general de la primera etapa de la hidrólisis de un acetal, catalizada por ácidos,

$$R_2C(OCH_3)OR' \xrightleftharpoons{H^+,\ \text{rápida}} R_2C(\overset{+}{O}HCH_3)OR' \xrightleftharpoons{\text{lenta}} R_2\overset{+}{C}OR' \xrightleftharpoons{H_2O,\ \text{rápida}} R_2C(OH)OR' + H^+$$

Acetal — Hemiacetal

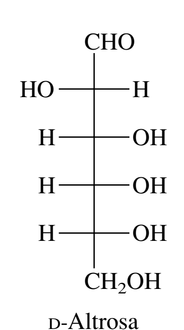
sugiera explicaciones razonables de cada una de las observaciones siguientes:

a) El metil-α-D-fructofuranósido (compuesto A) sufre hidrólisis catalizada por ácidos unas 10^5 veces más rápido que el metil-α-D-glucofuranósido (compuesto B).

Compuesto A Compuesto B

b) El β-metilglucopiranósido de la 2-desoxi-D-glucosa (compuesto C) sufre hidrólisis varios miles de veces más rápido que la D-glucosa (compuesto D).

Compuesto C Compuesto D



D-Altrosa

25.33 La D-altrosana se convierte en D-altrosa con ácido acuoso diluido. Sugiera un mecanismo para la reacción.

$$\text{D-Altrosana} + H_2O \xrightleftharpoons{H_3O^+} \text{D-altrosa}$$

D-Altrosana

25.34 Cuando se calentó D-galactosa a 165°C, se obtuvo una pequeña cantidad del compuesto A:

D-Galactosa $\xrightarrow{\text{calor}}$ Compuesto A

La estructura del compuesto A fue establecida, en parte, convirtiéndolo en compuestos conocidos. El tratamiento de A con yoduro de metilo en exceso, en presencia de óxido de plata, seguido por hidrólisis con ácido clorhídrico diluido, formó un éter trimetílico de la D-galactosa. Al comparar este éter con los éteres trimetílicos conocidos de la D-galactosa se pudo deducir la estructura del compuesto A.

¿Cuántos éteres trimetílicos tiene la D-galactosa? ¿Cuál es igual al producto derivado del compuesto A?

25.35 La florizina se obtiene de la corteza de la raíz de manzano, peral, cerezo y ciruelo. Su fórmula molecular es $C_{21}H_{24}O_{10}$, y forma el compuesto A y D-glucosa, por hidrólisis en presencia de emulsina. Cuando la florizina se trata con yoduro de metilo en exceso, en presencia de carbonato de potasio, y después se somete a una hidrólisis catalizada por ácido, se obtiene el compuesto B. A partir de esta información, deduzca la estructura de la florizina.

OR
O
RO—⟨ring⟩—$\overset{\|}{C}CH_2CH_2$—⟨ring⟩—OR
OH

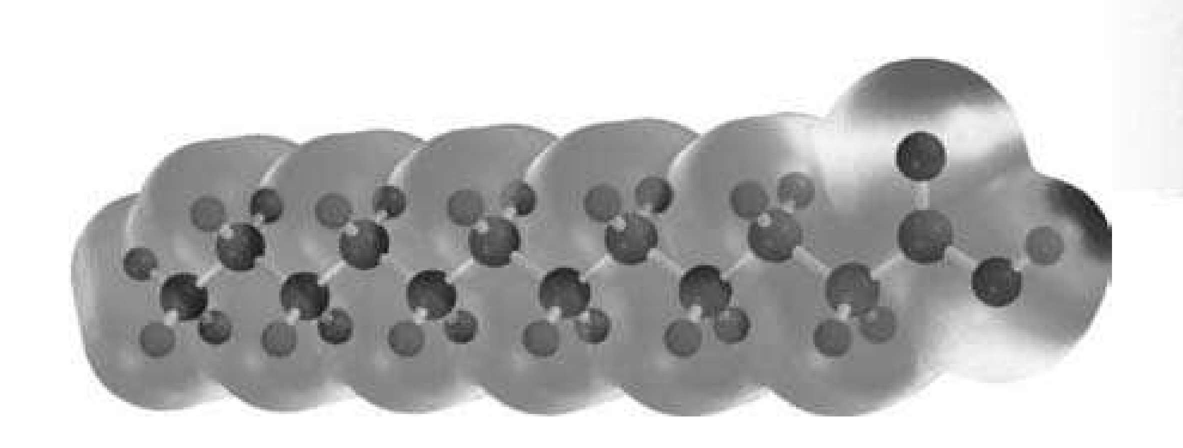
Compuesto A: R = H
Compuesto B: R = CH_3

25.36 La determinación de la estructura de la glucosa por Emil Fischer se hizo a finales del siglo XIX y principios del XX. En aquellos tiempos no se conocía la estructura de algún otro azúcar, y no existían las técnicas espectroscópicas que ayudan al análisis orgánico. Todo lo que tenía Fischer era información de transformaciones químicas, polarimetría y su propio intelecto. Se dio cuenta de que se podía representar la (+)-glucosa con 16 estereoestructuras posibles. Al asignar en forma arbitraria determinada configuración al centro de quiralidad en C-5, se podían determinar las configuraciones de los C-2, C-3 y C-4, en relación con ese C-5. De este modo se reduce a ocho la cantidad de posibilidades estructurales. Así, comenzó con una representación estructural como la siguiente, en la que el C-5 de la (+)-glucosa tenía lo que ahora se llama la configuración D.

CHO
|
CHOH
|
CHOH
|
CHOH
H—+—OH
CH_2OH

Al final se demostró que era correcta la hipótesis arbitraria de Fischer, y que la estructura que propuso para la (+)-glucosa es correcta, en sentido absoluto y también relativo. En el siguiente ejercicio se usa información de la que dispuso Fischer, y se le guía a usted por un proceso de razonamiento parecido al que empleó en su determinación de la estructura de la (+)-glucosa. Vea si puede deducir la configuración de la (+)-glucosa a partir de la siguiente información, suponiendo que la configuración de C-5 es la que se indica en la figura.

1. El alargamiento de la cadena de la aldopentosa (−)-arabinosa, pasando por la cianhidrina derivada, produjo una mezcla de (+)-glucosa y (+)-manosa.
2. La oxidación de la (−)-arabinosa con ácido nítrico caliente produjo un ácido aldárico ópticamente activo.
3. Tanto la (+)-glucosa como la (+)-manosa se oxidaron con ácido nítrico y formaron ácidos aldáricos ópticamente activos.
4. Hay otro azúcar, la (+)-gulosa, que produce el mismo ácido aldárico por oxidación que la (+)-glucosa.



Lípidos

Esbozo del capítulo

26.1 ACETILCOENZIMA A . . . 1082
26.2 GRASAS, ACEITES Y ÁCIDOS GRASOS . . . 1083
26.3 BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS . . . 1087
26.4 FOSFOLÍPIDOS . . . 1089
26.5 CERAS . . . 1091
26.6 PROSTAGLANDINAS . . . 1092
■ *Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de COX-2* . . . 1095
26.7 TERPENOS: LA REGLA DEL ISOPRENO . . . 1096
26.8 PIROFOSFATO DE ISOPENTENILO: LA UNIDAD BIOLÓGICA DE ISOPRENO . . . 1099
26.9 FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO EN LA BIOSÍNTESIS DE TERPENOS . . . 1099
26.10 LA RUTA DESDE EL ACETATO HASTA EL PIROFOSFATO DE ISOPENTENILO . . . 1103
26.11 ESTEROIDES: COLESTEROL . . . 1105
■ *¿Colesterol bueno? ¿Colesterol malo? ¿Cuál es la diferencia?* . . . 1108
26.12 VITAMINA D . . . 1108
26.13 ÁCIDOS BILIARES . . . 1109
26.14 CORTICOSTEROIDES . . . 1110

CAPÍTULO 26

26.15 **HORMONAS SEXUALES** 1110

26.16 **CAROTENOIDES** 1111

■ ***Esteroides anabólicos*** 1112

■ ***Azafrán a partir de carotenos*** 1113

26.17 **RESUMEN** 1114

PROBLEMAS 1116

Mecanismos

26.1 **Biosíntesis de un grupo butanoílo a partir de bloques estructurales acetilo y malonilo** 1089

26.2 **Biosíntesis de colesterol a partir del escualeno** 1107

Los lípidos se diferencian de las demás clases de biomoléculas naturales (carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos) por ser más solubles en disolventes no polares o débilmente polares (éter dietílico, hexano, diclorometano) que en agua. Comprenden diversos tipos estructurales; en este capítulo se presentará un conjunto de ellos.

No obstante la cantidad de distintos tipos estructurales, los lípidos comparten un mismo origen biosintético, porque, en último término, se derivan de la glucosa. Durante una etapa del metabolismo de los carbohidratos, llamada *glicólisis*, la glucosa se convierte en ácido láctico. El ácido pirúvico es un compuesto intermedio.

$$\underset{\text{Glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow \underset{\text{Ácido pirúvico}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CO_2H} \longrightarrow \underset{\text{Ácido láctico}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}HCO_2H}$$

En la mayoría de las reacciones bioquímicas, el pH del medio es cercano a 7. Los ácidos carboxílicos se convierten casi por completo en sus bases conjugadas en este pH. Así, es común en química biológica especificar el anión carboxilato derivado, y no el ácido carboxílico mismo. Por ejemplo, se dice que la glicólisis lleva al *lactato* por la vía del *piruvato*.

En los sistemas vivos, el piruvato se usa de distintas maneras. Una ruta, la que lleva al lactato y continúa, se ocupa del almacenamiento y la producción de energía. Sin embargo, el lacta-

to no es el único destino del piruvato. Una parte importante de piruvato se convierte en acetato, que se usa como materia prima en la biosíntesis de sustancias más complejas, en especial lípidos. Con mucho, la fuente principal de los lípidos es la *biosíntesis* pasando por el acetato; este capítulo se organiza en torno a este tema e inicia con una revisión de la reacción en la que se forma el acetato (dos carbonos) a partir del piruvato (tres carbonos).

26.1 ACETILCOENZIMA A

La forma en que se usa el acetato en la mayoría de sus reacciones de importancia bioquímica es la **acetilcoenzima A** (figura 26.1*a*). Es un *tioéster* (sección 20.12). Su formación a partir del piruvato implica varios pasos, que se resumen en la ecuación general:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + CoASH + NAD^+ \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + NADH + CO_2 + H^+$$

Ácido pirúvico; Coenzima A; Forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina; Acetilcoenzima A; Forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina; Dióxido de carbono; Protón

La coenzima A fue aislada e identificada por Fritz Lipmann, bioquímico estadounidense. Compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina, en 1954, por estos trabajos.

Todos los pasos individuales están catalizados por enzimas. Se requiere NAD^+ (sección 15.11) como agente oxidante, y la coenzima A (figura 26.1*b*) como aceptor del grupo acetilo. La coenzima A es un *tiol*; su cadena termina en un grupo *sulfhidrilo* (—SH). La acetilación del grupo sulfhidrilo de la coenzima A forma acetilcoenzima A.

En el capítulo 20 se dijo que los tioésteres son más reactivos que los ésteres ordinarios ante la sustitución nucleofílica en el acilo. También contienen una mayor proporción de enol en el equilibrio. Estas dos propiedades se manifiestan en las de la acetilcoenzima A. En algunas reacciones, el grupo carbonilo de la acetilcoenzima A es el que reacciona; en otras, es el átomo de carbono α.

Nucleófilo HY: ataca al grupo carbonilo:

$$H_3C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}SCoA \xrightarrow{HY:} H_3C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Y: + HSCoA$$

Acetilcoenzima A

Enolización ⇅

Electrófilo E^+ reacciona con el enol:

$$H_2C{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}{-}SCoA \xrightarrow{E^+} \underset{E}{\underset{|}{H_2C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}SCoA$$

Forma enólica

Algunos ejemplos bioquímicos de estas dos formas de reactividad son los siguientes:

Sustitución nucleofílica en el acilo:

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + HOCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{acetilasa}]{\text{colina}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 + CoASH$$

Acetilcoenzima A; Colina; Acetilcolina; Coenzima A

a) $R = CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}—$ (Acetilcoenzima A: $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$)

b) $R = H—$ (Coenzima A: CoASH)

FIGURA 26.1 Estructuras de *a*) acetilcoenzima A y *b*) coenzima A.

Reacción en el carbono α**:**

$$\underset{\text{Acetilcoenzima A}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA} + \underset{\text{Dióxido de carbono}}{CO_2} \xrightarrow[\text{biotina, ATP}]{\text{acetil-CoA carboxilasa}} \underset{\text{Malonilcoenzima A}}{HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA}$$

En las siguientes secciones se verán numerosos ejemplos de ambos tipos de reacción. Tenga en cuenta que las reacciones en los sistemas vivos son catalizadas por enzimas, y suceden a velocidades mucho mayores que las mismas transformaciones hechas en su ausencia. A pesar de la rapidez con que se efectúan las reacciones catalizadas por enzimas, la naturaleza de ellas es, en esencia, la misma que la de los procesos fundamentales de la química orgánica que se describen en este libro.

Las **grasas** son un tipo de lípidos. Realizan varias funciones en los sistemas vivos, que incluyen el almacenamiento de energía. Aunque los carbohidratos también son una fuente de energía fácilmente disponible, un peso igual de grasa produce más del doble de la cantidad de energía. Es mejor para un organismo almacenar energía en forma de grasas, porque requiere menos masa que cuando almacena la misma cantidad de energía en forma de carbohidratos o de proteínas.

La forma en que los sistemas vivos convierten el acetato en grasas es una historia extremadamente compleja, una que se comprende bien en términos generales, y que cada vez se determinan sus detalles. Se examinarán varios aspectos de este tema en las próximas secciones, enfocando principalmente sus propiedades estructurales y químicas.

26.2 GRASAS, ACEITES Y ÁCIDOS GRASOS

Las grasas y los aceites son mezclas naturales de *triacilgliceroles*, llamados también *triglicéridos*. Se distinguen en que las grasas son sólidas a temperatura ambiente, mientras que los aceites son líquidos. En general, esta diferencia se pasa por alto, y a todos se les llama grasas.

Un experimento donde se describe el análisis de la composición de varios aceites vegetales, en triglicéridos, se encuentra en la edición de mayo de 1988 del *Journal of Chemical Education* (pp. 464-466).

Los triglicéridos se forman sobre la estructura del glicerol (1,2,3-propanotriol).

$$\underset{\text{Glicerol}}{HOCH_2\underset{\substack{| \\ OH}}{C}HCH_2OH} \qquad \underset{\text{Un triacilglicerol}}{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2\underset{\substack{| \\ OCR'' \\ \| \\ O}}{C}HCH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'}$$

$\mathrm{H_2C{-}OC(O)(CH_2)_{16}CH_3}$
$\mathrm{HC{-}OC(O)(CH_2)_6CH_2CH{=}CHCH_2(CH_2)_6CH_3}$ (cis)
$\mathrm{H_2C{-}OC(O)(CH_2)_{16}CH_3}$

1,3-Diestearil-2-oleílglicerol (p. f. 43°C)

$\xrightarrow{H_2,\ Pt}$

$\mathrm{H_2C{-}OC(O)(CH_2)_{16}CH_3}$
$\mathrm{HC{-}OC(O)(CH_2)_{16}CH_3}$
$\mathrm{H_2C{-}OC(O)(CH_2)_{16}CH_3}$

Triestearina (p. f. 72°C)

a)

b)

FIGURA 26.2 Estructuras de dos triacilgliceroles típicos. *a*) 1,3-diestearil-2-oleílglicerol es un triacilglicerol natural que se encuentra en la manteca de cacao. El enlace doble cis de su grupo oleílo tiene una fomra molecular que interfiere con un empacamiento cristalino eficiente. *b*) Por hidrogenación catalítica, el 1,3-diestearil-2-oleílglicerol se convierte en triestearina. La triestearina tiene un punto de fusión más alto que el 1,3-diestearil-2-oleílglicerol.

Los tres grupos acilo de un triglicérido pueden ser iguales, pueden ser todos distintos, o puede haber dos iguales y uno distinto.

La figura 26.2 muestra las estructuras de dos triglicéridos típicos, el 1,3-diestearil-2-oleílglicerol (figura 26.2*a*) y la estearina (figura 26.2*b*). Ambos se encuentran en la naturaleza: por ejemplo, en la manteca de cacao. Los tres grupos acilo de la triestearina son grupos estearilo (octadecanoílo). En el 1,3-diestearil-2-oleílglicerol, dos de los grupos acilo son estearilo, pero el de enmedio es oleílo (*cis*-9-octadecenoílo). Como se muestra en la figura, la triestearina se puede preparar por hidrogenación catalítica del enlace doble carbono-carbono del 1,3-diestearil-2-oleílglicerol. La hidrogenación eleva el punto de fusión de 43°C en el 1,3-diestearil-2-oleílglicerol, hasta 72°C en la triestearina, y es un proceso normal en la industria alimentaria para convertir los aceites vegetales líquidos en “mantecas” sólidas. En los modelos espaciales de ambos se ve la estructura más plana de la triestearina, que le permite empacarse mejor en una red cristalina, que la forma más irregular del 1,3-diestearil-2-oleílglicerol. Esta forma irregular es un resultado directo del enlace doble cis, en la cadena lateral.

Hablando con propiedad, el término *ácido graso* se restringe a los ácidos carboxílicos naturales que forman parte de triacilgliceroles. Sin embargo, muchos químicos y bioquímicos llaman ácidos grasos a todos los ácidos carboxílicos no ramificados, independientemente de su origen y longitud de cadena.

La hidrólisis de las grasas forma glicerol y **ácidos grasos** de cadena larga. Así, la triestearina produce glicerol y tres moléculas de ácido esteárico por hidrólisis. En la tabla 26.1 se presentan algunos ácidos grasos típicos. Como se observa en estos ejemplos, la mayoría de los ácidos grasos en la naturaleza poseen un número par de átomos de carbono y una cadena de carbonos no ramificada. Cuando hay enlaces dobles, casi siempre son cis. Los grupos acilo que contienen de 14 a 20 átomos de carbono son los más abundantes en los triglicéridos.

PROBLEMA 26.1

¿Qué ácidos grasos se producen por la hidrólisis del 1,3-diestearil-2-oleílglicerol? ¿Qué otro triacilglicerol forma los mismos ácidos grasos y en las mismas proporciones que el 1,3-diestearil-2-oleílglicerol?

TABLA 26.1 Algunos ácidos grasos representativos

Cantidad de carbonos	Nombre común	Nombre sistemático	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C
Ácidos grasos saturados				
12	Ácido láurico	Ácido dodecanoico	$CH_3(CH_2)_{10}CO_2H$	44
14	Ácido mirístico	Ácido tetradecanoico	$CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$	58.5
16	Ácido palmítico	Ácido hexadecanoico	$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$	63
18	Ácido esteárico	Ácido octadecanoico	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	69
20	Ácido araquídico	Ácido icosanoico	$CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$	75
Ácidos grasos insaturados				
18	Ácido oleico	Ácido *cis*-9-octadecenoico	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$ (cis)	4
18	Ácido linoleico	Ácido *cis,cis*-9-12-octadecadienoico	$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$ (cis, cis)	−12
18	Ácido linolénico	Ácido *cis,cis,cis*-9,12,15-octadecatrienoico	$CH_3CH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$ (cis, cis, cis)	−11
20	Ácido araquidónico	Ácido *cis,cis,cis,cis*-5,8,11,14-icosatetraenoico	$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_3COOH$ (cis, cis, cis, cis)	−49

Pocos ácidos grasos con enlaces dobles trans (ácidos grasos *trans*) se encunetran de forma natural, pero la fuente principal de las grasas *trans* es la hidrogenación parcial de aceites vegetales, como en la preparación de la margarina. Los mismos catalizadores que catalizan la hidrogenación de los enlaces dobles en un triacilglicerol, también catalizan su estereoisomerización. El mecanismo de conversión de un enlace doble *cis* en *trans* procede en forma directa con el mecanismo de la hidrogenación catalítica (sección 6.1), habida cuenta de que todos los pasos del mecanismo son reversibles.

$$\underset{\text{Éster del ácido } \textit{cis}\text{-9-octadecenoico}}{CH_3(CH_2)_7(H)C{=}C(H)(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} + \underset{\substack{\text{Superficie hidrogenada}\\ \text{del catalizador metálico}}}{H{-}(M)_n{-}H} \rightleftharpoons \underset{\text{Intermediario en la hidrogenación catalítica}}{CH_3(CH_2)_7{-}\overset{H-(M)_n}{\overset{|}{C}H}{-}\overset{H}{\overset{|}{C}H}{-}(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR}$$

$$\rightleftharpoons \underset{\text{Éster del ácido } \textit{trans}\text{-9-octadecenoico}}{CH_3(CH_2)_7(H)C{=}C(H)(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} + \underset{\substack{\text{Superficie hidrogenada}\\ \text{del catalizador metálico}}}{H{-}(M)_n{-}H}$$

El material intermediario en la hidrogenación, formado por la reacción del éster insaturado con la superficie hidrogenada del catalizador metálico, no sólo puede pasar al éster del ácido graso saturado, también se puede disociar y regresar al éster original, con un enlace doble *cis*, o a su estereoisómero *trans*. A diferencia de los aceites vegetales poliinsaturados, que tienden a reducir las concentraciones de colesterol en el suero, las grasas *trans* producidas por hidrogenación parcial tienen efectos de aumento de colesterol semejantes a los de las grasas saturadas.

La edición de septiembre de 1997 del *Journal of Chemical Education* (pp. 1030-1032) contiene un artículo titulado "Trans Fatty Acids".

Con frecuencia, la hidrogenación catalítica de los ésteres de ácidos grasos se acompaña por migración del enlace doble que, como la isomerización cis-trans, es resultado de la naturaleza reversible del proceso. La disociación del intermediario que se vio en la ecuación anterior puede hacerse con pérdida de H, ya sea de C-9 o de C-11, y formar ésteres con un enlace doble C(9)-C(10) o uno entre C(10)-C(11).

$$\underset{\substack{\text{Intermediario en la hidrogenación}\\ \text{catalítica del éster del}\\ \text{ácido } \textit{cis}\text{-9-octadecenoico}}}{CH_3(CH_2)_6CH_2\overset{H-(M)_n}{\overset{|}{C}H}CH_2(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} \xrightarrow{-[H-(M)_n-H]} \begin{cases} \underset{\substack{\text{Ésteres de los ácidos } \textit{cis}\text{- y}\\ \textit{trans}\text{-9-octadecenoico}}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} \\ \underset{\substack{\text{Ésteres de los ácidos } \textit{cis}\text{-}\\ \text{y } \textit{trans}\text{-10-octadecenoico}}}{CH_3(CH_2)_6CH{=}CH(CH_2)_8\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR} \end{cases}$$

PROBLEMA 26.2

Además de los ésteres estereoisoméricos del ácido 9- y 10-octadecenoico, la isomerización del ácido *cis*-9-octadecenoico durante la hidrogenación catalítica también produce ésteres del ácido *cis*- y *trans*-8-decenoico. Explique cómo.

Los ácidos grasos existen en la naturaleza en formas distintas a los triésteres de glicerilo, y se verán muchos ejemplos a medida que se avance en este capítulo. Un derivado de ácido graso recién descubierto es la *anandamida*.

Anandamida

La anandamida es la amida del ácido araquidónico con la etanol amina ($H_2NCH_2CH_2OH$) (vea la tabla 26.1). Fue aislada en 1992 del cerebro de cerdos, y se identificó como la sustancia que se une normalmente al "receptor canabinoide". El componente activo de la mariguana, el Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC), hace su efecto uniéndose a un receptor; desde hace mucho tiempo los investigadores buscaban el compuesto del organismo que es el sustrato natural de este sitio de enlace. La anandamida es ese compuesto, y hoy probablemente sea más correcto hablar de que los canabinoides se unen al receptor anandamida, y no al revés. Al parecer, la anandamida interviene en la moderación del dolor. Una vez conocida la identidad del "canabinoide endógeno", los investigadores la buscaron específicamente, y la encontraron en algunos lugares sorprendentes, por ejemplo, en el chocolate.

Además de que ambos son lípidos, no hay semejanzas estructurales obvias entre la anandamida y el THC.

Los ácidos grasos se biosintetizan pasando por la acetilcoenzima A. En la siguiente sección se describe el mecanismo de la biosíntesis de ácidos grasos.

26.3 BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

Se pueden describir los elementos principales de la biosíntesis de ácidos grasos considerando la formación del ácido butanoico a partir de dos moléculas de acetilcoenzima A. La "maquinaria" responsable de esta conversión es un complejo de enzimas llamado **ácido graso sintetasa**. Ciertas partes de este complejo, llamadas **proteínas portadoras de acilo** (ACP, por sus siglas en inglés de *acyl carrier protein*) tienen una cadena lateral que es estructuralmente parecida a la coenzima A. Uno de los primeros e importantes pasos en la biosíntesis de ácidos grasos es la transferencia del grupo acetilo de una molécula de acetilcoenzima A al grupo sulfhidrilo de una proteína portadora de acilo.

$$\underset{\text{Acetilcoenzima A}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}SCoA} + \underset{\substack{\text{Proteína portadora}\\ \text{de acilo}}}{HS{-}ACP} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Proteína portadora}\\ \text{de } S\text{-acetilacilo}}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}S{-}ACP} + \underset{\text{Coenzima A}}{HSCoA}$$

PROBLEMA 26.3

Use las abreviaturas HSCoA y HS—ACP para indicar la coenzima A y la proteína portadora de acilo, respectivamente, y escriba una fórmula estructural del intermediario tetraédrico en la reacción anterior.

Una segunda molécula de acetilcoenzima A reacciona con dióxido de carbono (en realidad ion bicarbonato, considerando el pH biológico) para formar malonilcoenzima A:

$$\underset{\text{Acetilcoenzima A}}{CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}SCoA} + \underset{\text{Bicarbonato}}{HCO_3^-} \longrightarrow \underset{\text{Malonilcoenzima A}}{{}^-O\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}SCoA} + \underset{\text{Agua}}{H_2O}$$

A la formación de la malonilcoenzima A sigue una sustitución nucleofílica en el acilo, que transfiere el grupo malonilo a la proteína portadora de acilo en forma de tioéster.

$$^{-}OC(=O)CH_2C(=O)SCoA + HS{-}ACP \longrightarrow ^{-}OC(=O)CH_2C(=O)S{-}ACP + HSCoA$$

Malonilcoenzima A | Proteína portadora de acilo | Proteína portadora de *S*-malonilacilo | Coenzima A

Cuando las dos unidades estructurales están en su lugar en la proteína portadora de acilo, se produce una formación de enlace carbono-carbono entre el átomo de carbono α del grupo malonilo y el carbono carbonílico del grupo acetilo. Esto se muestra en el paso 1 del mecanismo 26.1. La formación del enlace carbono-carbono se acompaña por una descarboxilación, y se forma un grupo acetoacetilo (3-oxobutanoílo) de cuatro carbonos unido a la proteína portadora de acilo.

A continuación, el grupo acetoacetilo se transforma en un grupo butaonílo por la secuencia de reacciones ilustrada en los pasos 2 a 4.

Los cuatro átomos de carbono del grupo butanoílo se originan en dos moléculas de acetilcoenzima A. El dióxido de carbono ayuda a la reacción, pero no se incorpora al producto. El mismo dióxido de carbono que se usa para convertir una molécula de acetilcoenzima A en una de malonilcoenzima A se regenera en el paso de la descarboxilación que acompaña a la formación del enlace carbono-carbono.

Por repeticiones sucesivas de los pasos indicados en el mecanismo 26.1 se llega a grupos acilo no ramificados que tienen 6, 8, 10, 12, 14 y 16 átomos de carbono. En cada caso, la extensión de la cadena se hace por reacción con un grupo malonilo enlazado con la proteína portadora de acilo. Así, la biosíntesis del grupo acilo de 16 carbonos en el ácido hexadecanoico (palmítico) se puede representar con la ecuación general:

$$CH_3C(=O)S{-}ACP + 7HOC(=O)CH_2C(=O)S{-}ACP + 14NADPH + 14H_3O^+ \longrightarrow$$

Proteína portadora de *S*-acetilacilo | Proteína portadora de *S*-malonilacilo | Forma reducida de la coenzima | Ion hidronio

$$CH_3(CH_2)_{14}C(=O)S{-}ACP + 7CO_2 + 7HS{-}ACP + 14NADP^+ + 21H_2O$$

Proteína portadora de *S*-hexadecanoílacilo | Dióxido de carbono | Proteína portadora de acilo | Forma oxidada de la coenzima | Agua

PROBLEMA 26.4

Por analogía con los intermediarios mencionados en los pasos 1 a 4 del mecanismo 26.1, escriba la secuencia de grupos acilo que se unen a la proteína portadora de acilo, en la conversión de

$$CH_3(CH_2)_{12}C(=O)S{-}ACP \quad a \quad CH_3(CH_2)_{14}C(=O)S{-}ACP$$

Esta fase de la biosíntesis de ácidos grasos termina con la transferencia del grupo acilo de la proteína portadora de acilo a la coenzima A. Las moléculas resultantes de acilcoenzima A pueden participar entonces en varias transformaciones biológicas posteriores. Una de esas transformaciones es la extensión de la cadena, que conduce a grupos acilo con más de 16 carbonos. Otra es la introducción de uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Una tercera es la transferencia del acilo desde el azufre al oxígeno, para formar ésteres como los triacilgliceroles. El proceso por el cual las moléculas de acilcoenzima A se convierten en triacilgliceroles implica una clase de intermediario llamado *fosfolípido*, que se describirá en la próxima sección.

MECANISMO 26.1 Biosíntesis de un grupo butanoílo a partir de bloques estructurales acetilo y malonilo

Paso 1: Un grupo acetilo se transfiere al átomo de carbono α del grupo malonilo, con desprendimiento de dióxido de carbono. Es posible que la descarboxilación forme un enol que ataque al grupo acetilo.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-ACP + {}^-O_2C-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP \longrightarrow O{=}C{=}O + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP + {}^-S-ACP$$

Grupos acetilo y malonilo unidos a la proteína portadora de acilo — Dióxido de carbono — Proteína portadora de *S*-acetoacetilacilo — Proteína portadora de acilo (forma aniónica)

Paso 2: El carbonilo cetónico del grupo acetoacetilo se reduce a una función alcohol. Esta reducción requiere NADPH como coenzima. (El NADPH es el éster fosfato de NADH, y reacciona en forma similar.)

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP + NADPH + H_3O^+ \longrightarrow CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}H}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP + NADP^+ + H_2O$$

Proteína portadora de *S*-acetoacetilacilo — Forma reducida de la coenzima — Ion hidronio — Proteína portadora de *S*-3-hidroxibutanoílacilo — Forma oxidada de la coenzima — Agua

Paso 3: Deshidratación del grupo β-hidroxiacilo.

$$CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}H}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP \longrightarrow CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP + H_2O$$

Proteína portadora de *S*-3-hidroxibutanoílacilo — Proteína portadora de *S*-2-butenoílacilo — Agua

Paso 4: Reducción del enlace doble del grupo acilo α,β-insaturado. En este paso se requiere NADPH como coenzima.

$$CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP + NADPH + H_3O^+ \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S-ACP + NADP^+ + H_2O$$

Proteína portadora de *S*-2-butenoílacilo — Forma reducida de la coenzima — Ion hidronio — Proteína portadora de *S*-butanoílacilo — Forma oxidada de la coenzima — Agua

26.4 FOSFOLÍPIDOS

Los triacilgliceroles no se forman por acilación del glicerol mismo, sino por una secuencia de pasos en la que la primera etapa es la transferencia de acilo a L-glicerol-3-fosfato (por reducción del 3-fosfato de hidroxiacetona, formada como se describió en la sección 25.20). Al producto de esta etapa se le llama **ácido fosfatídico**.

$$\underset{\text{L-Glicerol-3-fosfato}}{HO-C(H)(CH_2OH)(CH_2OPO_3H_2)} + \underset{\substack{\text{Dos moléculas de acilcoenzima A}\\ \text{(R y R}'\text{ pueden ser iguales}\\ \text{o diferentes)}}}{RCSCoA + R'CSCoA} \longrightarrow \underset{\text{Ácido fosfatídico}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-C(H)(CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R)(CH_2OPO_3H_2)} + \underset{\text{Coenzima A}}{2HSCoA}$$

PROBLEMA 26.5

¿Cuál es la configuración absoluta (*R* o *S*) del L-glicerol-3-fosfato? ¿Cuál debe ser la configuración absoluta de los ácidos fosfatídicos naturales que se sintetizan a partir de L-glicerol-3-fosfato?

Por hidrólisis de la función éster fosfato, del ácido fosfatídico, se forma un diacilglicerol o diglicérido, que reacciona entonces con una tercera molécula de acilcoenzima A y se produce un triacilglicerol.

$$\underset{\text{Ácido fosfatídico}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-C(H)(CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R)(CH_2OPO_3H_2)} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Diacilglicerol}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-C(H)(CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R)(CH_2OH)} \xrightarrow{R''\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA} \underset{\text{Triacilglicerol}}{R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-C(H)(CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R)(CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'')}$$

Los ácidos fosfatídicos no sólo son intermediarios en la biosíntesis de los triacilgliceroles, también son precursores en la biosíntesis de otros miembros de un grupo llamado **fosfoglicéridos** o **fosfátidos de glicerol**. A los derivados de los lípidos que contienen fósforo se les llama **fosfolípidos**, y los fosfoglicéridos son una clase de fosfolípidos.

La lecitina se agrega a alimentos como la mayonesa, como emulsionante, para evitar que se separen las grasas y el agua en dos capas.

Un fosfolípido importante es la **fosfatidilcolina**, que también se llama *lecitina*. La fosfatidilcolina es una mezcla de diésteres del ácido fosfórico. Una función éster se deriva de un diacilglicerol, mientras que la otra es una unidad de colina [$-OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$].

$$R'\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-C(H)(CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R)(CH_2OPO_2^{-}-OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3)$$

Fosfatidilcolina
(R y R′ suelen ser distintos)

La fosfatidilcolina posee una "cabeza" polar hidrofílica (las unidades de colina, con carga positiva, y de fosfato, con carga negativa) y dos "colas" no polares lipofílicas (hidrofóbicas, los grupos acilo). Bajo ciertas condiciones, por ejemplo, en la interfase de dos fases acuosas, la fosfatidilcolina forma lo que se llama una *bicapa lipídica*, como se muestra en la figura 26.3. Ya que hay dos grupos acilo de cadena larga en cada molécula, la forma más estable tiene los grupos polares solvatados por moléculas de agua en las superficies superior e inferior, y los grupos acilo, lipofílicos, se dirigen hacia el interior de la bicapa.

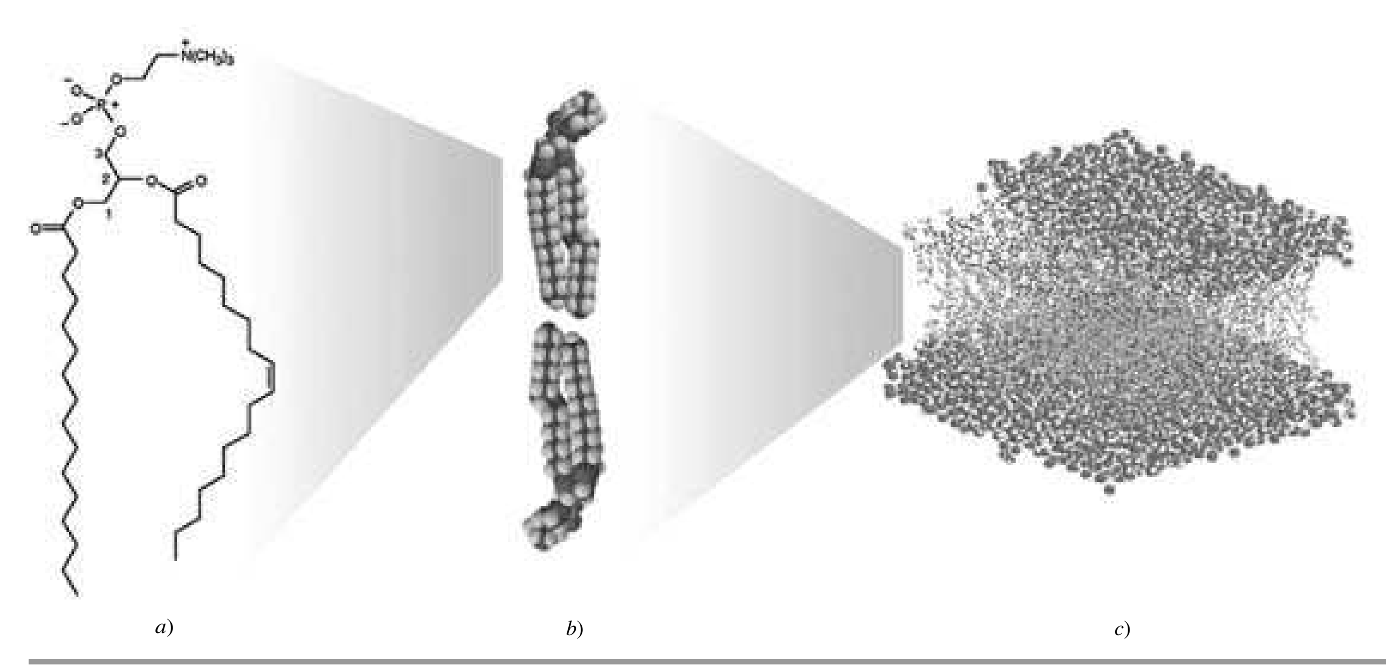


FIGURA 26.3 *a*) Fosfatidilcolina. Los oxígenos en C-1 y C-2 del glicerol tienen grupos hexadecanoílo (palmitilo) y *cis*-9-octadecenoílo (oleílo), respectivamente; el C-3 tiene el éster de fosfato de colina. *b*) Dos modelos espaciales de *a*), orientados de tal modo que la cabeza polar de uno apunta hacia arriba y el otro hacia abajo. *c*) Simulación de una bicapa de fosfolípidos. Los modelos espaciales arriba y abajo son moléculas de agua. Las cabezas polares están en contacto con las moléculas de agua. Las cadenas de hidrocarburo son grises, y se ven como modelos de esferas y barras, sin los hidrógenos. Se omiten las moléculas de agua en la esquina superior izquierda, para que los grupos cabeza sean visibles. La simulación se basa en las coordenadas de H. Heller, M. Schaefer y K. Schulten, "Molecular Dynamics Simulation of a Bilayer of 200 Lipids in the Gel and in the Liquid-Crystal Phases", *Journal of Physical Chemistry*, 97, 8343-8360 (1993), y se tomaron de un tutelar animado interactivo por E. Martz y A. Herráez, "Lipid Bilayers and the Gramicidin Channel" [http://molvis.sdsc.edu/bilayers/index.htm (2001)] por cortesía del profesor Martz.

La fosfatidilcolina es un componente importante de las membranas celulares, pero esas membranas son más que sólo bicapas lipídicas. Aunque su composición varía según su origen, una membrana típica contiene más o menos cantidades iguales de lípidos y de proteínas, y la cantidad de colesterol en la fracción lipídica se puede aproximar a la de la fosfatidilcolina.

La fracción lipídica es la responsable de la estructura de la membrana. La fosfatidilcolina forma la bicapa que es la barrera entre lo que está dentro de la célula y lo que está afuera. El colesterol se mezcla con la fosfatidilcolina y le confiere una rigidez adicional a la membrana.

La fracción de proteína es la responsable de la mayoría de las funciones de la membrana. Los materiales no polares se pueden difundir a través de la bicapa, de un lado al otro, con relativa facilidad, pero los materiales polares, en especial los iones metálicos como Na^+, K^+ y Ca^{2+} no pueden. El transporte de los iones metálicos se lleva acabo con la ayuda de las proteínas de la membrana. Esas proteínas toman un ion metálico de la fase acuosa de un lado de la membrana, y lo protegen contra el medio hidrofóbico del interior de la membrana, mientras lo transportan a la fase acuosa del otro lado de la membrana. Los antibióticos ionóforos, como la monensina (sección 16.4), perturban el funcionamiento normal de las células, facilitando el transporte de iones metálicos a través de las membranas celulares.

26.5 CERAS

Las ceras son sólidos repelentes del agua, que forman parte de las capas protectoras de varios sistemas vivientes, incluyendo las hojas de las plantas, la piel de los animales y las plumas de las aves. Suelen ser mezclas de ésteres, en las que el grupo alquilo y el acilo son no ramificados, y contienen una docena o más de átomos de carbono. Por ejemplo, la cera de abejas con-

tiene el éster hexadecanoato de triacontilo, como un componente de una mezcla compleja de hidrocarburos, alcoholes y ésteres.

$$CH_3(CH_2)_{14}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OCH_2(CH_2)_{28}CH_3$$

Hexadecanoato de triacontilo

PROBLEMA 26.6

La espermaceti es una cera que se obtiene del esperma de la ballena. Contiene, entre otras sustancias, un éster llamado *palmitato de cetilo*, que se usa como emoliente (desinflamante cutáneo) en varios jabones y cosméticos. El nombre sistemático del palmitato de cetilo es *hexadecanoato de hexadecilo*. Escriba una fórmula estructural de esta sustancia.

Por lo general, los ácidos grasos de origen natural se encuentran en forma de ésteres: grasas, aceites, fosfolípidos y ceras, todos son tipos distintos de ésteres de ácidos grasos. Sin embargo, hay una clase importante de derivados de ácidos grasos que existe y lleva a cabo su función biológica en forma de ácido libre. Esta clase de derivados de ácido graso se describe en la siguiente sección.

26.6 PROSTAGLANDINAS

En investigaciones sobre fisiología, hechas en la década de 1930, se estableció que la fracción lipídica del semen contiene pequeñas cantidades de sustancias que ejercen poderosos efectos sobre los músculos lisos. Las glándulas prostáticas de las ovejas son una fuente de este material, del que se obtiene una mezcla de sustancias afines, llamadas **prostaglandinas** en forma colectiva. Hoy se sabe que en casi todos los tejidos animales hay prostaglandinas, en donde efectúan diversas funciones reguladoras.

Las prostaglandinas son sustancias potentes en extremo, que ejercen sus efectos fisiológicos en concentraciones sumamente bajas. Debido a ello fue difícil aislarlas, y no fue sino hasta 1960 que se obtuvieron los primeros miembros de esta clase, llamados PGE_1 y $PGF_{1\alpha}$ (figura 26.4). Desde entonces se ha aislado e identificado más de una docena de prostaglandinas estructuralmente relacionadas. Todas las prostaglandinas son ácidos carboxílicos con 20 carbonos, y contienen un anillo de ciclopentano. Todas tienen grupos hidroxilo en C-11 y C-15 (vea la figura 26.4, para conocer la numeración de las posiciones en las prostaglandinas). Las prostaglandinas de la serie F tienen un grupo hidroxilo adicional en C-9, y en esta posición hay una función carbonilo en las diversas PGE. Los números del subíndice, en sus nombres abreviados, indican la cantidad de enlaces dobles.

Las respuestas fisiológicas a las prostaglandinas abarcan una diversidad de efectos. Algunas prostaglandinas relajan los músculos bronquiales, y otras los contraen. Algunas estimulan las contracciones uterinas y se han usado para inducir abortos terapéuticos. La PGE_1 dilata los vasos sanguíneos y baja la presión sanguínea; inhibe la agregación de plaquetas y promete como fármaco para reducir la formación de coágulos sanguíneos.

FIGURA 26.4 Estructuras de dos prostaglandinas representativas. El esquema de numeración se ilustra en la estructura de la PGE_1.

Prostaglandina E_1 (PGE_1)

Prostaglandina $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$)

Las prostaglandinas se originan en ácidos carboxílicos insaturados C_{20}, como el araquidónico (vea la tabla 26.1). Los mamíferos no pueden biosintetizar en forma directa el ácido araquidónico. Obtienen ácido linoleico (tabla 26.1) de los aceites vegetales en su dieta, y extienden la cadena de carbonos del ácido linoleico de 18 a 20 carbonos, y al mismo tiempo introducen dos enlaces dobles más. Se dice que el ácido linoleico es un **ácido graso esencial** porque forma parte de los requerimientos dietéticos de los mamíferos. Los animales alimentados con dietas deficientes en ácido linoleico crecen mal y sufren de varias afecciones, algunas de las cuales se revierten al alimentarlos con aceites vegetales ricos en ácido linoleico y otros *ácidos grasos poliinsaturados*. Una de las funciones de estas sustancias es proporcionar las materias primas para la biosíntesis de las prostaglandinas.

El nombre del ácido araquidónico proviene del *ácido araquídico*, ácido graso C_{20} saturado que se aísla del aceite de cacahuates (*Arachis hypogaea*).

En estudios de la biosíntesis de PGE_2 a partir del ácido araquidónico se ha demostrado que los tres oxígenos provienen del O_2. La enzima que interviene, la *prostaglandina endoperóxido sintasa*, tiene actividad como *ciclooxigenasa* (COX), y cataliza la reacción de los ácidos araquidónicos con O_2 para formar un *endoperóxido* (PGG_2).

Ácido araquidónico $\xrightarrow[\text{Ácido graso ciclooxigenasa}]{O_2}$ PGG_2

En el paso siguiente, el grupo —OOH de la PGG_2 se reduce a una función alcohol. De nuevo, la enzima responsable es la prostaglandina endoperóxido sintasa. Al producto de este paso se le llama PGH_2.

PGG_2 $\longrightarrow$ PGH_2

La PGH_2 es precursora de varias prostaglandinas y compuestos afines, dependiendo de la enzima que actúe sobre ella. Una de ellas rompe el enlace O—O del endoperóxido, y forma PGE_2.

PGH_2 $\longrightarrow$ PGE_2

Antes de salir de este esquema de biosíntesis, observe que PGE_2 tiene cuatro centros de quiralidad. Aun cuando el ácido araquidónico es aquiral, sólo se forma el estereoisómero indicado como PGE_2 en la ecuación. Además, se forma un solo enantiómero. La estereoquímica está controlada por la interacción del sustrato con las enzimas que actúan sobre él. Las enzimas ofrecen un ambiente quiral en el que las transformaciones bioquímicas se llevan a cabo, y las reacciones catalizadas por enzimas casi siempre llevan a un solo estereoisómero. En este capítulo se verán muchos ejemplos más.

PROBLEMA 26.7

Escriba la fórmula estructural y asigne el nombre de la IUPAC del ácido graso a partir del cual se biosintetiza la PGE_1. La estructura de la PGE_1 se muestra en la figura 26.4.

Las versiones anteriores de las reglas de la IUPAC llamaban al ácido carboxílico no ramificado con 20 átomos de carbono, *ácido eicosanoico*. En consecuencia, a los icosanoides se les llama frecuentemente *eicosanoides*.

Las prostaglandinas pertenecen a un grupo de compuestos que, como están relacionados con el ácido icosanoico [$CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$], se llaman *icosanoides* colectivamente. Los demás icosanoides son los *tromboxanos*, *prostaciclinas* y *leucotrienos*.

El tromboxano A_2 (TXA_2) promueve la agregación de plaquetas y la coagulación sanguínea. La ruta biosintética al TXA_2 es igual que la de la PGE_2, hasta la PGH_2. En ese punto se llega a PGE_2 y a TXA_2 por vías separadas.

PGH_2 → TXA_2

La prostaciclina I_2 (PGI_2) inhibe la agregación de plaquetas y relaja las arterias coronarias. Al igual que la PGE_2 y la TXA_2, se forma a partir del ácido araquidónico pasando por la PGH_2.

PGH_2 → PGI_2

Los leucotrienos son las sustancias que más causan la constricción de las vías bronquiales durante los ataques de asma. Se originan en el ácido araquidónico, por una ruta diferente de la que lleva a las prostaglandinas y compuestos afines. La ruta hacia los leucotrienos no implica ciclooxigenación. En lugar de ello, la oxidación sólo introduce grupos —OH en carbonos específicos a lo largo de la cadena. Intervienen radicales alílicos, y algunos de los enlaces dobles en el producto están en distintos lugares que los del ácido araquidónico. Las enzimas que intervienen se llaman *lipooxigenasas* y se diferencian por el carbono de la cadena que se oxida. La biosíntesis del leucotrieno que se muestra comienza con una oxidación del ácido araquidónico catalizada por la 5-lipooxigenasa.

Ácido araquidónico —(varios pasos)→ Leucotrieno C_4 (LTC_4)

PROBLEMA 26.8

El enlace carbono-azufre en el LTC_4 se forma por la reacción del glutatión (sección 15.13) con leucotrieno A_4 (LTA_4). El LTA_4 es un epóxido. Sugiera una estructura razonable para el LTA_4.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de COX-2

Una inyección del esteroide cortisona (sección 26.14) es eficaz, frecuentemente, para reducir el dolor y la inflamación debidos a lesiones. Pero el dolor y la inflamación crónicos, como los de la artritis, se pueden tratar mejor con un medicamento administrado oralmente. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen el siguiente tema.

La aspirina (sección 24.10) es el antiinflamatorio no esteroideo más antiguo y mejor conocido. A través de los años se le han unido muchos otros, y algunos de ellos son los siguientes:

CH_3 | $CHCO_2H$; $(CH_3)_2CHCH_2$
Ibuprofeno

CH_3 | $CHCO_2H$; CH_3O
Naproxeno

Cl H CO_2Na N Cl
Diclofenaco

El viejo asunto de cómo funciona la aspirina se ha resuelto en términos de su efecto sobre la biosíntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas se forman continuamente en todas las células de los mamíferos, y tienen diversas funciones. Se biosintetizan en mayores cantidades en lugares donde se encuentran dañados los tejidos, y causan el dolor y la inflamación que sentimos. Las células contienen dos formas de la enzima ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2. Ambas catalizan la biosíntesis de prostaglandinas. Algunas de las prostaglandinas producidas con ayuda de la COX-1 intervienen para proteger el estómago y los riñones. La COX-2 se concentra en los tejidos lesionados, donde cataliza la biosíntesis de las prostaglandinas responsables de la inflamación. La aspirina inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas, dejando inactivas tanto a la COX-1 como a la COX-2. Aunque la inhibición de la COX-2 tiene el efecto que se busca, de aliviar el dolor y la inflamación, la inhibición de la COX-1 causa la irritación del recubrimiento estomacal.

Por consiguiente, un buen fármaco antiinflamatorio debe inactivar selectivamente la COX-2 y dejar intacta a la COX-1. La aspirina no lo hace. De hecho, la aspirina tiene unas diez veces más eficacia inactivando la COX "equivocada". En la última parte de la década de 1990 se dispuso de nuevos fármacos antiinflamatorios, que inactivan en forma selectiva a la correcta, la COX-2. Dos de esos inhibidores de COX-2 son el *rofecoxib* y el *celecoxib*.

CH_3SO_2 O O
Rofecoxib
(Vioxx)

H_2NSO_2 CH_3 N N CF_3
Celecoxib
(Celebrex)

Ninguno de los antiinflamatorios no esteroideos mencionados hasta ahora cuenta con una estructura que tenga algún parecido con un lípido típico, pero todas interaccionan con enzimas que tienen lípidos como sus sustratos. El periodo clásico de desarrollo de los fármacos imponía la prueba de una gran cantidad de compuestos no relacionados para determinar su actividad biológica, identificar las propiedades estructurales que posiblemente estén asociadas con la actividad deseada, para entonces sintetizar y probar numerosos compuestos análogos. Los antiinflamatorios no esteroideos desarrollados en fecha más reciente, como refecoxib y celecoxib, inhibidores de COX-2, tuvieron como objeto actuar inactivando la enzima COX-2. Fueron emergiendo por una combinación de la clásica estrategia de "prueba y error", y del modelado molecular. Se examinaron los modelos de las estructuras tridimensionales de COX-1 y COX-2 para normar el criterio acerca de las clases de unidades estructurales que debería tener un fármaco para inactivar la COX-2 en forma selectiva. Aunque se alcanzó la meta de inhibir la COX-2 y condujo a fármacos de amplia prescripción, la situación cambió en forma radical en el otoño de 2004, cuando Merck retiró del mercado el Vioxx, porque las pruebas habían indicado que aumenta el riesgo de ataques y accidentes cardiovasculares.

La mayoría de los fármacos que se usan para tratar ataques de asma, como la epinefrina y el albuterol, son *broncodilatadores*, sustancias que ensanchan los pasos bronquiales. Los fármacos más modernos se diseñan para inhibir la enzima 5-lipooxigenasa, que actúa sobre el ácido araquidónico en la primera etapa de la síntesis de leucotrienos, o bien para bloquear los receptores de leucotrienos.

Mucho del trabajo fundamental sobre prostaglandinas y compuestos afines fue hecho por Sune Bergström y Bengt Samuelsson, del Karolinska Institute (Suecia) y por sir John Vane, de la Fundación Wellcome (Gran Bretaña). Los tres compartieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1982.

26.7 TERPENOS: LA REGLA DEL ISOPRENO

La palabra *esencial*, aplicada a sustancias orgánicas naturales, tiene dos significados distintos. Con respecto a los ácidos grasos, *esencial* quiere decir "necesario". El ácido linoleico es un ácido graso "esencial" en la dieta de los animales para que crezcan bien, porque no tienen la capacidad de sintetizarlo en forma directa.

También se usa *esencial* como forma adjetiva del sustantivo *esencia*. Las mezclas de sustancias que forman el material fragante de las plantas se llaman *aceites esenciales*, porque contienen la esencia, es decir, el olor de la planta. El estudio de la composición de los aceites esenciales es uno de los campos más antiguos de la investigación en química orgánica. Con mucha frecuencia, el componente principal volátil de un aceite esencial pertenece a una clase de sustancias químicas llamadas **terpenos**.

El *mirceno*, hidrocarburo aislado del aceite del arrayán, es un terpeno típico:

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle CH_2}{\|}}{C}CH{=}CH_2 \equiv$$

Mirceno

La propiedad estructural que distingue a los terpenos de otros productos naturales es la **unidad de isopreno**. El esqueleto de carbonos del mirceno (aparte de sus enlaces dobles) corresponde a la unión de dos unidades de isopreno, cabeza con cola.

$$H_2C{=}\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}{-}CH{=}CH_2 \equiv$$

cola

cabeza

Isopreno (2-metil-1,3-butadieno)

Dos unidades de isopreno unidas cabeza con cola

Otto Wallach, químico alemán y premio Nobel de Química en 1910, determinó las estructuras de muchos terpenos, y se le acredita haber establecido la **regla del isopreno**: los terpenos son ensambles repetitivos de unidades de isopreno, unidas cabeza con cola, en el caso normal.

Con frecuencia a los terpenos se les llama compuestos *isoprenoides* y se clasifican de acuerdo con la cantidad de unidades de isopreno que contienen (tabla 26.2).

TABLA 26.2 Clasificación de los terpenos

Clase	Cantidad de unidades de isopreno	Cantidad de átomos de carbono
Monoterpeno	2	10
Sesquiterpeno	3	15
Diterpeno	4	20
Sesterpeno	5	25
Triterpeno	6	30
Tetraterpeno	8	40

Aunque alguna vez el término *terpeno* sólo se refería a hidrocarburos, en su uso actual incluye también derivados funcionalmente sustituidos, agrupados juntos bajo el término general *isoprenoides*. En la figura 26.5 se muestran las fórmulas estructurales de varios ejemplos representativos. Las unidades de isopreno en algunos de ellos se pueden identificar con relativa facilidad. Por ejemplo, las tres unidades de isopreno en el **farnesol**, un sesquiterpeno, se indican en gris y negro. Están unidas cabeza con cola.

Hay más de 23 000 compuestos isoprenoides conocidos.

OH

Unidades de isopreno en el farnesol

Muchos terpenos contienen uno o más anillos, pero también se pueden considerar como conjuntos de unidades de isopreno. Un ejemplo es el α-selineno. Igual que el farnesol, está formado por tres unidades de isopreno con uniones cabeza con cola.

CH_3 H_3C CH_2 CH_2

Unidades de isopreno en el α-selineno

PROBLEMA 26.9

Localice las unidades de isopreno en cada uno de los monoterpenos, sesquiterpenos y diterpenos de la figura 26.5. (En algunos casos hay dos arreglos igualmente correctos.)

En algunas ocasiones, hay uniones de unidades de isopreno cola con cola, en especial en los terpenos superiores. El enlace C(12)—C(13) del escualeno une dos unidades de C_{15} cola con cola. Sin embargo, observe que las unidades de isopreno están unidas cabeza con cola en cada unidad C_{15} del escualeno.

cola 12 13 cola

Unidades de isopreno en el escualeno

PROBLEMA 26.10

Identifique las unidades de isopreno en el β-caroteno (vea la figura 26.5). ¿Cuáles carbonos están unidos cola con cola entre las unidades de isopreno?

Al paso del tiempo se fue refinando la regla de Wallach original del isopreno, y en forma más destacada por Leopold Ruzicka, del Instituto Federal Suizo de Tecnología (Zurich). Ruzicka, quien compartió el premio Nobel de Química 1939, propuso una *regla biológica del isopreno*, donde conectó las diversas clases de terpenos de acuerdo con sus precursores biológicos. Así surgió la idea de la *unidad biológica de isopreno*. El isopreno es la unidad estructural fundamental de los terpenos y compuestos afines, pero el isopreno no existe en la naturaleza, al menos en los lugares donde se realizan las biosíntesis. Entonces, ¿qué es la unidad biológica de isopreno?, ¿cómo se biosintetiza esta unidad y cómo se combinan las unidades individuales de isopreno para formar los terpenos?

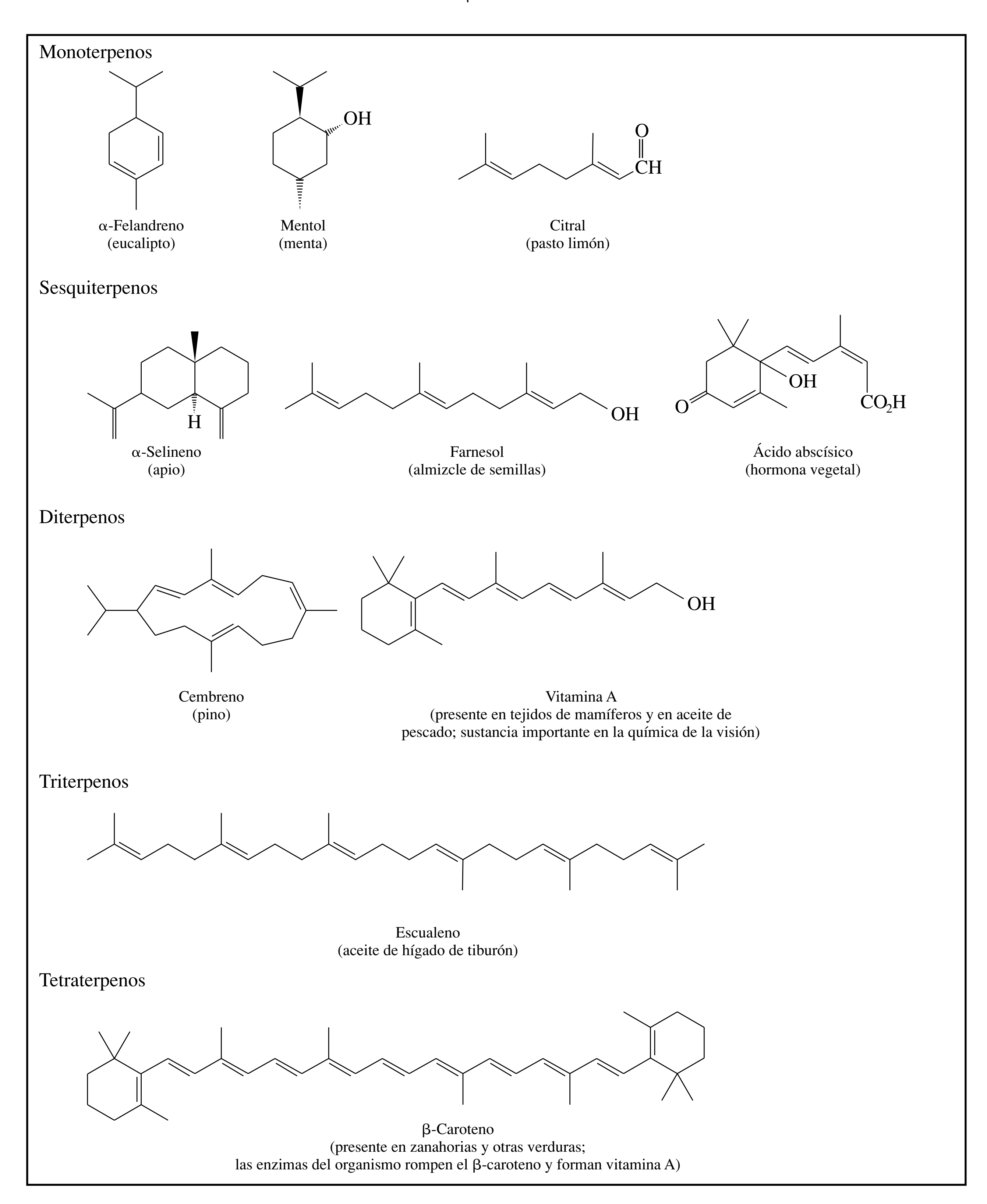


FIGURA 26.5 Algunos terpenos representativos, y productos naturales relacionados con ellos. Por costumbre, las estructuras se representan como fórmulas con el esqueleto de carbonos, al describir compuestos de origen isoprenoide.

26.8 PIROFOSFATO DE ISOPENTENILO: LA UNIDAD BIOLÓGICA DE ISOPRENO

Los compuestos isoprenoides se biosintetizan a partir del acetato, por un proceso que consta de varias etapas. La primera etapa es la formación del ácido mevalónico a partir de tres moléculas de ácido acético:

$$3CH_3COH \xrightarrow{\text{varios pasos}} HOCCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_2OH$$

Ácido acético   Ácido mevalónico

En la segunda etapa, el ácido mevalónico se convierte en pirofosfato de isopentenilo:

$$HOCCH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_2OH \xrightarrow{\text{varios pasos}} H_2C{=}C(CH_3)CH_2CH_2OP(O)(OH)OP(O)(OH)OH \equiv \text{OPP}$$

Ácido mevalónico   Pirofosfato de isopentenilo

Conviene usar el símbolo —OPP para representar al grupo pirofosfato.

El pirofosfato de isopentenilo es la unidad biológica de isopreno; contiene cinco átomos de carbono unidos en el mismo orden que el isopreno.

En presencia de la enzima *difosfato de isopentenilo isomerasa*, el pirofosfato de isopentenilo se convierte en pirofosfato de dimetil alilo. La isomerización implica dos transferencias sucesivas de protón: una de un sitio ácido de la enzima (enz—H) al enlace doble, para formar un carbocatión terciario; la otra es la desprotonación del carbocatión por un sitio básico de la enzima, para generar el enlace doble del pirofosfato de dimetilalilo.

Enz—H + (OPP) ⇌ Enz:⁻ + (carbocatión, H H, OPP) ⇌ Enz—H + (OPP)

Pirofosfato de isopentenilo   Carbocatión intermediario   Pirofosfato de dimetilalilo

El pirofosfato de isopentenilo y el pirofosfato de dimetilalilo se parecen estructuralmente, ambos contienen un enlace doble y una unidad de éster pirofosfato, pero la reactividad química de cada uno es distinta. El principal sitio de reacción en el pirofosfato de dimetilalilo es el carbono que tiene el grupo pirofosfato. El pirofosfato es un grupo saliente razonablemente bueno en reacciones de sustitución nucleofílica, en especial cuando está en un carbono alílico, como en el pirofosfato de dimetilalilo. Por otra parte, el pirofosfato de isopentenilo no tiene su grupo saliente unido a un carbono alílico, y es mucho menos reactivo que el pirofosfato de dimetilalilo frente a los reactivos nucleofílicos. El sitio principal de reacción del pirofosfato de isopentenilo es el enlace doble carbono-carbono que, al igual que los dobles enlaces de los alquenos simples, es reactivo frente a los electrófilos.

26.9 FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO EN LA BIOSÍNTESIS DE TERPENOS

Las propiedades químicas del pirofosfato de isopentenilo y del pirofosfato de dimetilalilo se complementan en una forma que les permite reaccionar entre sí y formar un enlace carbono-carbono que une a dos unidades de isopreno. En una descripción amplia, el proceso, catalizado por enzimas, implica la formación de un enlace entre el CH_2 alílico del pirofosfato de dimetilalilo y el CH_2 vinílico del pirofosfato de isopentenilo. El pirofosfato es el grupo saliente, y resulta un carbocatión terciario.

Pirofosfato de dimetilalilo + Pirofosfato de isopentenilo ⟶ Carbocatión con diez carbonos + Ion pirofosfato

También, la ionización del pirofosfato de dimetilalilo podría preceder a la formación del enlace carbono-carbono.

Pirofosfato de dimetilalilo —[⁻:ÖPP]⟶ Catión dimetilalilo ⟶ Carbocatión con diez carbonos

El carbocatión de diez carbonos que resulta es igual, independientemente de si se formó en uno o en dos pasos. Una vez formado puede reaccionar en varias formas distintas, todas las cuales ya las conocemos como procesos típicos de los carbocationes. Una es la desprotonación para formar un enlace doble carbono-carbono del *pirofosfato de geranilo*.

Carbocatión con diez carbonos —:Enz⁻⟶ Pirofosfato de geranilo

La hidrólisis del pirofosfato de geranilo produce *geraniol*, monoterpeno de olor agradable que se encuentra en el aceite de rosas.

Pirofosfato de geranilo —H_2O⟶ Geraniol

El pirofosfato de geranilo es un pirofosfato alílico, y al igual que el pirofosfato de dimetilalilo, puede reaccionar con el pirofosfato de isopentenilo. Se forma un carbocatión con 15 carbonos, que al desprotonarse forma el *pirofosfato de farnesilo*. La hidrólisis de este pirofosfato forma el sesquiterpeno *farnesol*.

Pirofosfato de geranilo —enzima⟶ Carbocatión con 15 carbonos

desprotonación

Pirofosfato de farnesilo —hidrólisis⟶ Farnesol

La repetición del proceso produce el diterpeno geranilgeraniol, a partir del pirofosfato de farnesilo.

Geranilgeraniol

PROBLEMA 26.11

Escriba una secuencia de reacciones que describa la formación del geranilgeraniol a partir del pirofosfato de farnesilo.

Los terpenos superiores se forman no por adiciones sucesivas de unidades de C_5, sino por el acoplamiento de terpenos más simples. Así, los triterpenos (C_{30}) se derivan de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo, y los tetraterpenos (C_{40}) de dos moléculas de pirofosfato de geranilgeraniol. Estos procesos de formación de enlaces carbono-carbono implican acoplamientos cola con cola, y se efectúan mediante un mecanismo más complicado que el que se acaba de describir.

Las reacciones catalizadas por enzimas, que conducen al geraniol o al farnesol (en forma de sus ésteres pirofosfato) se relacionan en cuanto al mecanismo con la dimerización de los alquenos catalizada por ácidos, que se describió en la sección 6.22. La reacción de un pirofosfato alílico, o de un carbocatión, con una fuente de electrones π es un tema recurrente en la biosíntesis de terpenos, y se le usa para explicar el origen de tipos estructurales más complicados. Por ejemplo, en la formación de los monoterpenos cíclicos. El *pirofosfato de nerilo*, formado por una isomerización enzimática del enlace doble *E* del pirofosfato de geranilo, tiene la geometría adecuada para formar un anillo con seis miembros, a través del ataque intramolecular del enlace doble en la unidad del pirofosfato alílico.

OPP → OPP → + $^{-}$OPP

Pirofosfato de geranilo Pirofosfato de nerilo Carbocatión terciario

La pérdida de un protón del carbocatión terciario que se forma en este paso produce el *limoneno*, producto natural abundante; se encuentra en muchos cítricos. La captura del carbocatión por agua forma el α-*terpineol*, también un conocido producto natural.

$-H^+$ → Limoneno

H_2O → HO α-Terpineol

El mismo carbocatión terciario sirve como precursor de numerosos monoterpenos bicíclicos. Se forma un carbocatión que tiene el esqueleto bicíclico, por el ataque intramolecular de los electrones π del enlace doble al carbono con carga positiva.

Carbocatión bicíclico

A continuación, este carbocatión bicíclico participa en muchas reacciones típicas de los carbocationes intermediarios, y forma una diversidad de monoterpenos bicíclicos, como se describe en la figura 26.6.

FIGURA 26.6 Dos de las rutas de reacción que conducen al carbocatión bicíclico C_{10}, a partir del pirofosfato de nerilo. El mismo carbocatión puede formar los monoterpenos basados en el esqueleto de carbonos de biciclo[3.1.1] o de biciclo[2.2.1].

A. Pérdida de un protón del carbocatión bicíclica forma un α-pineno y β-pineno. Los pinenos son los más abundantes de entre los moneterpenos. Son los principales constituyentes del tupentino.

$-H^+$

α-Pineno + β-Pineno

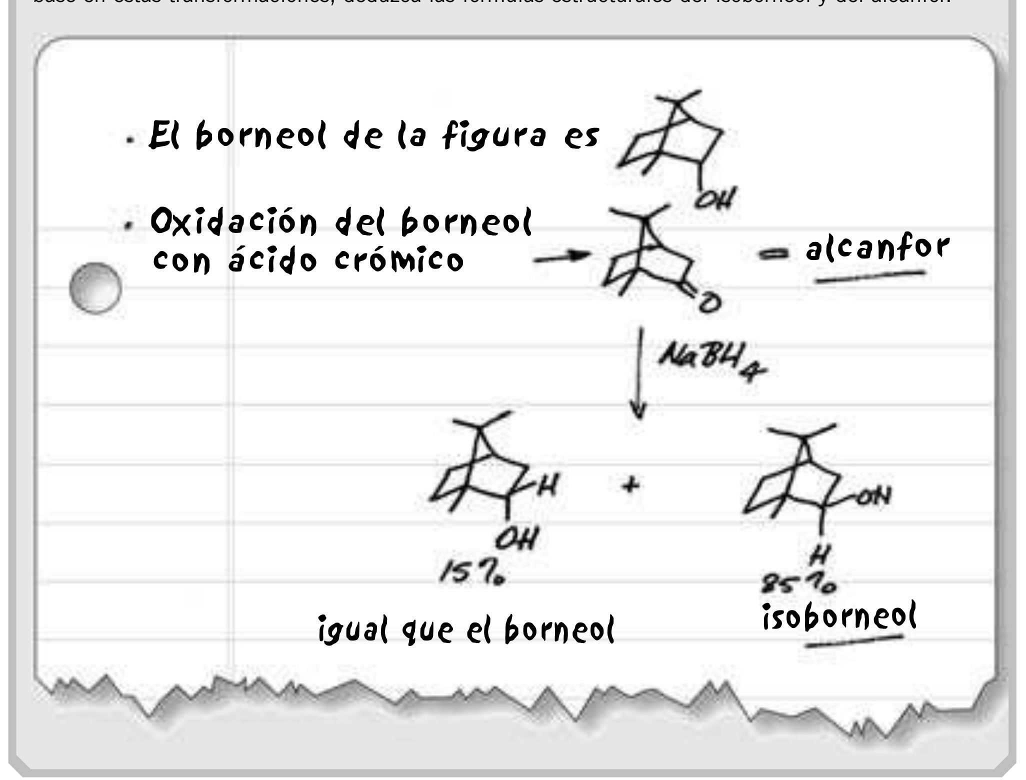
B. Captura del carbocatión por agua, acompañada de una reorganización del esqueleto de carbonos de biciclo[3.1.1] a una unidad de biciclo[2.2.1], que forma borneol. El borneol se encuentra en el aceite esencial de ciertos árboles que crecen en Indonesia.

$-H^+$

Borneol

PROBLEMA 26.12

En la figura 26.6 se muestra la estructura del borneol, un monoterpeno. El isoborneol, estereoisómero del borneol, se puede preparar en el laboratorio por una secuencia de dos pasos. En el primero, el borneol se oxida a alcanfor, por tratamiento con ácido crómico. En el segundo paso, el alcanfor se reduce con borohidruro de sodio para formar una mezcla de 85% de isoborneol y 15% de borneol. Con base en estas transformaciones, deduzca las fórmulas estructurales del isoborneol y del alcanfor.



Con procesos análogos, donde intervienen ciclaciones y rearreglos de carbocationes derivados del pirofosfato de farnesilo, se produce una rica variedad de tipos estructurales en la serie de los sesquiterpenos. Más adelante, en este capítulo, se dirá más acerca de la química de los terpenos superiores, en especial de los triterpenos. Sin embargo, por el momento se continuará con las moléculas pequeñas para completar el panorama de la forma en que se producen compuestos isoprenoides a partir del acetato.

26.10 LA RUTA DESDE EL ACETATO HASTA EL PIROFOSFATO DE ISOPENTENILO

En la introducción a la sección 26.8 se hizo notar que el ácido mevalónico es el precursor biosintético del pirofosfato de isopentenilo. Los primeros pasos de la biosíntesis del mevalonato a partir de tres moléculas de ácido acético son análogos a los de la biosíntesis de los ácidos grasos (sección 26.3), excepto en que no interviene una proteína portadora de acilo. Así, la reacción de la acetilcoenzima A con la malonilcoenzima A forma una molécula de acetoacetilcoenzima A.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + {}^{-}O_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CO_2$$

Acetilcoenzima A — Malonilcoenzima A — Acetoacetilcoenzima A — Dióxido de carbono

Entonces, la formación del enlace carbono-carbono se lleva a cabo entre el carbonilo de la cetona, de la acetoacetilcoenzima A, y el carbono α de una molécula de acetilcoenzima A.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA \longrightarrow CH_3\underset{CH_2\overset{\|}{\underset{O}{C}}OH}{\overset{HO}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CoASH$$

Acetoacetilcoenzima A — Acetilcoenzima A — 3-Hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A coenzima A (HMG CoA) — Coenzima A

El producto de esta reacción, la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG CoA), tiene el esqueleto de carbonos del ácido mevalónico, y se convierte en él por reducción enzimática.

$$CH_3\underset{CH_2\overset{\|}{\underset{O}{C}}OH}{\overset{HO}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA \longrightarrow CH_3\underset{CH_2\overset{\|}{\underset{O}{C}}OH}{\overset{HO}{C}}CH_2CH_2OH$$

3-Hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A coenzima A (HMG CoA) — Ácido mevalónico

Algunos de los fármacos más efectivos para disminuir el colesterol inhiben la enzima que cataliza esta reacción.

De acuerdo con su origen biogenético en tres moléculas de ácido acético, el ácido mevalónico tiene seis átomos de carbono. La conversión de mevalonato en pirofosfato de isopentenilo implica la pérdida del carbono "extra" en forma de dióxido de carbono. Primero, los grupos hidroxilo de alcohol en el mevalonato se convierten en funciones éster fosfato: se *fosforilan* enzimáticamente, con la introducción de un fosfato simple en el sitio terciario, y un pirofosfato en el sitio primario. La descarboxilación, aunada a la pérdida del fosfato terciario, introduce un enlace doble carbono-carbono, y produce pirofosfato de isopentenilo, que es la unidad estructural fundamental en la formación de los productos naturales isoprenoides.

Algunas bacterias, algas y plantas sintetizan pirofosfato de isopentenilo por una ruta distinta.

Mevalonato → (Inestable; sufre descarboxilación rápida con pérdida de fosfato) $\xrightarrow[-CO_2]{-PO_4^{3-}}$ Pirofosfato de isopentenilo

Mucho de lo que se conoce acerca de la ruta del acetato al mevalonato, al pirofosfato de isopentenilo y a los terpenos, se origina en experimentos de "alimentación", en los que se cultivan plantas en presencia de sustancias orgánicas con trazadores radiactivos, y se determina la distribución del trazador en los productos de la biosíntesis. Por ejemplo, se cultivaron plantas de eucalipto en un medio que contenía ácido acético enriquecido con ^{14}C en su grupo metilo. Se aisló *citronelal* de la mezcla de monoterpenos producida por las plantas, y se observó, mediante una serie de degradaciones químicas, que contenía el trazador radiactivo de ^{14}C en los carbonos 2, 4, 6 y 8, así como en los carbonos de las dos ramificaciones metilo.

El citronelal se encuentra en la naturaleza, como principal componente del aceite de citronela; se usa como repelente de insectos.

$\overset{*}{C}H_3CO_2H \longrightarrow$ Citronelal ($* = {}^{14}C$)

En la figura 26.7 se sigue el trazador ^{14}C desde su origen en el ácido acético, hasta su distribución en el citronelal, determinada experimentalmente.

PROBLEMA 26.13

¿Cuántos átomos de carbono en el citronelal serían radiactivos si el ácido acético usado en el experimento hubiera estado enriquecido con ^{14}C en el C-1, en lugar de en el C-2? Identifique esos átomos de carbono.

En una técnica experimental más reciente se emplea al ^{13}C como marcador isotópico. En lugar de ubicar la posición del ^{14}C mediante un procedimiento laborioso de degradación, se registra el espectro de RMN de ^{13}C en el producto natural. Las señales de los carbonos enriquecidos con ^{13}C son mucho más intensas que las que corresponden a los carbonos en los que el ^{13}C está presente sólo en la concentración de la abundancia natural.

$*CH_3CO_2H \longrightarrow *CH_3C(=O)\overset{*}{C}H_2C(=O)SCoA \longrightarrow *CH_3\overset{*}{C}(OH)(*CH_2CO_2H)CH_2C(=O)SCoA \longrightarrow *CH_3\overset{*}{C}(OPO_3^{2-})(*CH_2CO_2^-)CH_2CH_2OPP \longrightarrow$ OPP ⇌ OPP → citronelal

FIGURA 26.7 Distribución del marcador ^{14}C en el citronelal biosintetizado a partir del acetato, donde el carbono del metilo se enriqueció isotópicamente con ^{14}C.

Con experimentos de incorporación de isótopos se ha demostrado que el esquema presentado en esta sección y las anteriores, para la biosíntesis de terpenos, es correcta en esencia. Se han dedicado muchos esfuerzos en esta elaboración detallada, debido al origen biosintético común de los terpenos y de otra clase de productos naturales derivados del acetato: los esteroides.

26.11 ESTEROIDES: COLESTEROL

El colesterol es el compuesto central en cualquier discusión acerca de esteroides. Su nombre es una combinación de las palabras griegas *chole* (bilis) y *stereos* (sólido), que anteceden al sufijo *-ol*, característico de los alcoholes. Es el esteroide más abundante en los humanos, y también el más importante, porque todos los demás esteroides se originan en él. Un adulto promedio tiene más de 200 g de colesterol; se encuentra en casi todos los tejidos del organismo, y existen cantidades relativamente grandes en el cerebro, la médula espinal y los cálculos biliares. El colesterol es el principal componente de la placa que se forma sobre las paredes de las arterias en la aterosclerosis.

El colesterol fue aislado en el siglo XIX, pero su estructura es tan compleja que no fue sino hasta 1932 que se determinó su constitución correcta, y en 1955 se pudo verificar su estereoquímica. Los esteroides se caracterizan por el sistema anular tetracíclico que se muestra en la figura 26.8*a*. Como se muestra en la figura 26.8*b*, el colesterol contiene este esqueleto tetracíclico modificado que incluye una función alcohol en C-3, un enlace doble en C-5, grupos metilo en C-10 y C-13, y una cadena lateral C_8H_{17} en C-17. Las unidades de isopreno se pueden identificar en varias partes de la molécula de colesterol, pero la correspondencia general con la regla del isopreno dista de ser perfecta. En realidad, el colesterol sólo tiene 27 átomos de carbono; le faltan tres para poder ser considerado como un triterpeno.

Los animales acumulan colesterol como consecuencia de su dieta, pero también pueden biosintetizarlo a partir de acetato. El trabajo precursor que identificó los intermediarios clave en la complicada ruta de la biosíntesis del colesterol fue hecho por Konrad Bloch (Harvard) y Feodor Lynen (Munich). Ambos ganaron el premio Nobel 1964 en Fisiología o Medicina. Un descubrimiento importante fue que el *escualeno*, triterpeno (vea la figura 26.5), es un interme-

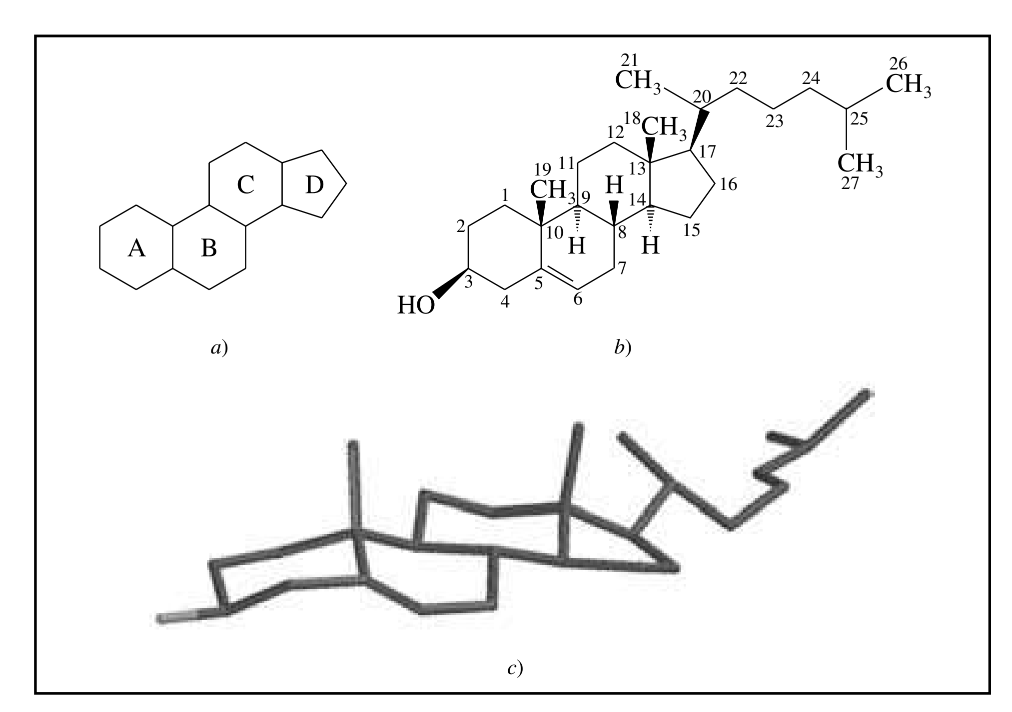


FIGURA 26.8 *a*) Sistema tetracíclico de anillos, característico de los esteroides. A los anillos se les designó con A, B, C y D, como se muestra. *b*) y *c*) La estructura del colesterol. Se usa un esquema exclusivo de numeración para los esteroides, que se indica en la fórmula estructural.

diario en la formación de colesterol a partir de acetato. Así, *las primeras etapas de la biosíntesis del colesterol son las mismas que las de la biosíntesis de los terpenos*, que se describió en las secciones 26.8 a 26.10. De hecho, una parte importante del conocimiento que se tiene sobre la biosíntesis de terpenos es resultado directo de los experimentos hechos en el campo de la biosíntesis de los esteroides.

¿Cómo se forma el colesterol, esteroide tetracíclico, a partir del escualeno, que es un triterpeno acíclico? Comienza con la epoxidación del escualeno, que se describió ya en la sección 16.14, y continúa con el mecanismo 26.2. El paso 1 es la apertura electrofílica del anillo del 2,3-epoxiescualeno, catalizada por una enzima. La apertura del anillo de epóxido dispara una serie de reacciones de carbocationes. Esos procesos de carbocationes consisten en la ciclación a través del paso de formación de enlaces carbono-carbono (paso 1), expansión del anillo vía rearreglo del carbocatión (paso 2), otra ciclación (paso 3) seguida por una cascada de migraciones de grupos metilo, y de desplazamientos de hidruro (paso 4). El resultado de todos esos pasos es el *lanosterol*, que es un triterpeno tetracíclico. El paso 5 del mecanismo 26.2 resume las numerosas transformaciones restantes, por las que el lanosterol se convierte en colesterol.

El lanosterol es un componente de la lanolina, que a su vez es una mezcla de muchas sustancias que recubre la lana de las ovejas.

PROBLEMA 26.14

La biosíntesis del colesterol, tal como se describe en el mecanismo 26.2, es muy complicada. Ayuda a comprender el proceso si se consideran las siguientes preguntas:

a) ¿Cuáles átomos de carbono del 2,3-epoxiescualeno corresponden a los carbonos del enlace doble del colesterol?

b) ¿Cuáles son los dos átomos de hidrógeno del 2,3-epoxiescualeno que migran en el paso 4?

c) ¿Cuál grupo metilo del 2,3-epoxiescualeno es el que se encuentra en la unión de los anillos C, D del colesterol?

d) ¿Cuáles tres grupos metilo del 2,3-epoxiescualeno se pierden durante la conversión de lanosterol en colesterol?

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Como indica la fórmula estructural en el paso 5 del mecanismo 26.2, el enlace doble del colesterol une C-5 con C-6 (numeración de esteroides). Los carbonos correspondientes en la reacción de ciclación, en la figura del paso 1, se pueden identificar como C-7 y C-8 del 2,3-epoxiescualeno (numeración sistemática de la IUPAC).

2,3-Epoxiescualeno

La conversión del lanosterol a colesterol tiene 19 pasos, y se describe en "Cholesterol Biosynthesis: Lanosterol to Cholesterol", en las páginas 377 a 384 de la edición de marzo de 2002 del *Journal of Chemical Education*.

PROBLEMA 26.15

La ruta biosintética que se muestra en el mecanismo 26.2 fue desarrollada con ayuda de experimentos de marcación isotópica. ¿Cuáles átomos de carbono en el colesterol esperaría usted que estuvieran marcados cuando se usa acetato enriquecido con ^{14}C en su grupo metilo ($^{14}CH_3COOH$) como fuente de carbono?

Una vez formado, el colesterol sufre una serie de transformaciones bioquímicas. Una que es muy común es la acilación de su grupo hidroxilo en C-3, por reacción con derivados de la coenzima A de ácidos grasos. En las siguientes secciones se describirán otros procesos que convierten al colesterol en esteroides de importancia biológica.

MECANISMO 26.2 Biosíntesis de colesterol a partir del escualeno

La conversión biosintética del escualeno en colesterol se lleva a cabo pasando por el lanosterol. El lanosterol se forma por ciclación del 2,3-epoxiescualeno, catalizada por enzimas.

Paso 1: Una especie electrofílica, que aquí se representa por Enz—H^+, cataliza la apertura del anillo del 2,3-epoxiescualeno. La apertura del anillo se acompaña de una ciclación, para formar un carbocatión terciario tricíclico. No se sabe si la formación de los tres nuevos enlaces carbono-carbono se hace en un solo paso, o en una serie de pasos.

2,3-Epoxiescualeno

Carbocatión tricíclico

Paso 2: La expansión del anillo convierte el anillo de cinco miembros del carbocatión formado en el paso 1 en un anillo de seis miembros.

Carbocatión tricíclico

Carbocatión tricíclico, con anillo expandido

Paso 3: La ciclación del carbocatión formado en el paso 2 produce un carbocatión tetracíclico (*catión protosterilo*).

Carbocatión tricíclico, con anillo expandido

Catión protosterilo

Paso 4: El rearreglo y la desprotonación del catión protosterilo forma lanosterol, triterpeno tetracíclico.

Catión protosterilo

Lanosterol

(*continúa*)

MECANISMO 26.2 Biosíntesis de colesterol a partir del escualeno (*continuación*)

Paso 5: Una serie de reacciones catalizadas por enzimas convierte al lanosterol en colesterol. Los grupos metilo en C-4 y C-14 se pierden, se reducen los dobles enlaces en C-8 y en C-24, y se introduce un nuevo enlace doble en C-5.

HO 4 5 8 14 H H 24 — muchos pasos → — HO 5 6 H

Lanosterol Colesterol

26.12 VITAMINA D

Un esteroide muy relacionado estructuralmente con el colesterol es su 7-dehidroderivado. El 7-dehidrocolesterol se forma por oxidación enzimática del colesterol, y tiene una unidad de dieno

¿Colesterol bueno? ¿Colesterol malo? ¿Cuál es la diferencia?

El colesterol se biosintetiza en el hígado, se transporta por todo el organismo y se usa de distintas maneras, retornando al hígado, donde sirve como precursor biosintético de otros esteroides. Pero el colesterol es un lípido, y no es soluble en agua. ¿Cómo se puede mover por la sangre, si no se disuelve en ella? La respuesta es que no se disuelve, pero se arrastra por la sangre y los tejidos como parte de una *lipoproteína* (lípido + proteína = lipoproteína).

Las proteínas que transportan al colesterol desde el hígado se llaman *lipoproteínas de baja densidad* o LDL, y las que lo regresan al hígado son *lipoproteínas de alta densidad* o HDL. Si las de baja densidad transportan demasiado colesterol, o si las de alta transportan muy poco, el colesterol adicional se acumula en las paredes de las arterias, causando aterosclerosis. Un examen médico minucioso no sólo mide el colesterol total, sino también la distribución entre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad. Una concentración demasiado alta de colesterol de lipoproteínas de baja densidad es un factor de riesgo de enfermedad cardiaca. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad es el colesterol "malo". Por otra parte, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) eliminan el exceso de colesterol y son protectoras. El colesterol de lipoproteínas de alta densidad es el colesterol "bueno".

La distribución entre el colesterol de baja y de alta densidad depende principalmente de factores genéticos, pero se puede alterar. Un ejercicio regular y la limitación de la cantidad de grasas saturadas en la dieta aumenta el de alta densidad y reduce el de baja densidad. Se ha avanzado mucho en el desarrollo de nuevos fármacos para reducir el colesterol. La clase de la *estatina*, que comenzó con la lovastatina en 1988, ha demostrado tener eficacia especial. El fármaco de mayor prescripción para reducir el colesterol es la atorvastatina (en forma de su sal de calcio). La atorvastatina es un fármaco quiral, y fue introducida en 1997; se vende en forma de un solo enantiómero.

O N H N OH OH O O^- $\frac{1}{2}Ca^{2+}$ F

Atorvastatina de calcio (Lipitor)

Las estatinas reducen el colesterol al inhibir la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa, que se necesita en la biosíntesis del ácido mevalónico (vea la sección 26.10). El ácido mevalónico es un precursor obligatorio del colesterol, así que menos ácido mevalónico se traduce en menos colesterol.

conjugada en su anillo B. El 7-dehidrocolesterol existe en los tejidos cutáneos donde se transforma en vitamina D_3 por una reacción fotoquímica inducida por la luz solar.

luz solar

7-Dehidrocolesterol

Vitamina D_3

La vitamina D_3 es un compuesto clave en el proceso por el cual los iones Ca^{2+} se absorben en el intestino. Con bajos niveles de vitamina D_3 se producen concentraciones de Ca^{2+} en el organismo que son insuficientes para respaldar el crecimiento adecuado de los huesos, y causa la enfermedad ósea llamada *raquitismo*.

Alguna vez el raquitismo era más común que ahora. Se creyó que se debía a una deficiencia en la dieta, porque en los niños se podía evitar alimentándolos con aceite de hígado de pescado. En realidad, el raquitismo es una enfermedad ambiental causada por una deficiencia de luz solar. En los lugares donde el sol de invierno es débil, es posible que los niños no estén suficientemente expuestos al sol para convertir el 7-dehidrocolesterol de su piel en vitamina D_3 en cantidades suficientes para promover el crecimiento de huesos fuertes. Los peces se han adaptado a un ambiente que les quita la luz solar, por lo que no dependen en forma directa de la fotoquímica y acumulan la vitamina D_3 por un proceso distinto. La vitamina D_3 sintética, preparada a partir del colesterol, se agrega con frecuencia a la leche y a otros alimentos para asegurar que los niños reciban suficiente de ella y que sus huesos se desarrollen bien. Otro suplemento dietético que se agrega a la leche y a otros alimentos, con el mismo objeto, es el *ergosterol irradiado*. El ergosterol es un esteroide que se obtiene de las levaduras, y se parece estructuralmente al 7-dehidrocolesterol; por irradiación con luz solar o luz artificial se convierte en vitamina D_2, una sustancia análoga a la vitamina D_3, comparable en su cualidad de asegurar el crecimiento óseo.

Ergosterol

PROBLEMA 26.16

Sugiera una estructura razonable para la vitamina D_2.

26.13 ÁCIDOS BILIARES

Una fracción importante del colesterol en el organismo se usa para formar **ácidos biliares**. La oxidación en el hígado elimina una parte de la cadena lateral C_8H_{17} y se introducen grupos hidroxilo en diversas posiciones del núcleo esteroidal. El *ácido cólico* es el más abundante de los ácidos biliares. En forma de ciertas amidas derivadas se les llama **sales biliares**, de las cuales un ejemplo es el *taurocolato de sodio*; los ácidos biliares funcionan como agentes emulsionantes para ayudar en la digestión de las grasas.

X = OH; ácido cólico
X = $NHCH_2CH_2SO_3Na$;
taurocolato de sodio

Ácido cólico

La estructura del ácido cólico ayuda a comprender la forma en que las sales biliares, como el taurocolato de sodio, ayudan en el transporte de lípidos a través de un ambiente rico en agua. La cara inferior de la molécula tiene todos los grupos polares, y la cara superior es semejante a los hidrocarburos. Las sales biliares emulsionan las grasas formando micelas en las que las grasas están en el interior y las sales biliares en el exterior. La cara hidrofóbica de las sales biliares se asocian con la grasa, que está dentro de la micela; la cara hidrofílica está en contacto con el agua en el exterior.

26.14 CORTICOSTEROIDES

La capa externa, o *corteza*, de las glándulas adrenales es la fuente de un gran grupo de sustancias llamadas **corticosteroides**. Al igual que los ácidos biliares, se derivan del colesterol por oxidación, con ruptura de una parte del sustituyente alquilo en el anillo D. El *cortisol* es el corticosteroide más abundante, pero es probable que la *cortisona* sea el más conocido. La cortisona se suele prescribir como antiinflamatorio, en especial en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Cortisol

Cortisona

Los corticosteroides tienen una amplia gama de efectos fisiológicos. Una de sus funciones importantes es ayudar a mantener el equilibrio correcto de electrólitos en los fluidos corporales. También desempeñan un papel regulador vital en el metabolismo de los carbohidratos, y en la intermediación de la respuesta alérgica.

Muchos fármacos contra la comezón contienen dihidrocortisona.

26.15 HORMONAS SEXUALES

Las hormonas son los mensajeros químicos del organismo; son secretadas por las glándulas endocrinas y regulan los procesos biológicos. Los corticosteroides, que se describieron en la sección anterior, son hormonas producidas por las glándulas adrenales. Las glándulas sexuales, testículos en los hombres y ovarios en las mujeres, secretan varias hormonas que intervienen en el desarrollo sexual y la reproducción. La *testosterona* es la principal hormona sexual masculina; es un **andrógeno**. La testosterona promueve el crecimiento muscular, la gravedad de la voz, el crecimiento de vello corporal y otras características sexuales secundarias masculinas. La testosterona se forma a partir del colesterol, y es el precursor sintético del estradiol, la principal hormona sexual femenina o **estrógeno**. El *estradiol* es una sustancia clave en la regula-

ción del ciclo menstrual y el proceso reproductivo. Es la hormona más importante para el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas.

H_3C OH H_3C H H H O

Testosterona

H_3C OH H H H HO

Estradiol

La testosterona y el estradiol existen en el organismo sólo en cantidades diminutas; su aislamiento e identificación requieren esfuerzos heroicos. Por ejemplo, para obtener 0.012 g de estradiol para estudiarlo, ¡hubo que extraerlos de 4 toneladas de ovarios de cerda!

Una ruta biosintética separada lleva del colesterol a la *progesterona*, hormona sexual femenina. Una de las funciones de la progesterona es suprimir la ovulación en ciertas etapas del ciclo menstrual y durante el embarazo. Fueron desarrolladas unas sustancias sintéticas, como la *noretindrona*, que son mejores que la progesterona para "apagar" la ovulación al tomarlas oralmente. Al inducir la infertilidad temporal, forman la base de la mayoría de los agentes anticonceptivos.

O CH_3 H_3C H_3C H H H O

Progesterona

H_3C OH $C{\equiv}CH$ H H H H O

Noretindrona

26.16 CAROTENOIDES

Los **carotenoides** son pigmentos naturales que se caracterizan por tener uniones cola con cola de dos unidades C_{20}, y tienen un sistema conjugado extendido de enlaces dobles. Son las sustancias que colorean nuestro mundo de más amplia distribución, y están en flores, frutos, plantas, insectos y animales. Se ha estimado que la biosíntesis a partir del acetato produce aproximadamente cien millones de toneladas de carotenoides al año. Los carotenoides más familiares son el licopeno y el β-caroteno, pigmentos que se encuentran en numerosas plantas, y que se aíslan con facilidad de los tomates maduros y zanahorias, respectivamente.

Licopeno (tomates)

R R

R = H: β-Caroteno (zanahorias)
R = OH: Zeaxantina (maíz amarillo)

Esteroides anabólicos

Como ya se vio en este capítulo, los esteroides tienen varias funciones en la fisiología humana. El colesterol es una parte integrante de las membranas celulares, y se encuentra en grandes cantidades en el cerebro. Los derivados del ácido cólico ayudan en la digestión de las grasas, en el intestino delgado. La cortisona y sus derivados intervienen en el mantenimiento del equilibrio de electrólitos en los fluidos corporales. Las hormonas sexuales son esteroides y determinan las características masculinas y femeninas, al igual que numerosos aspectos del embarazo, desde la concepción hasta el parto.

Además de ser un andrógeno, la principal hormona sexual masculina, la testosterona, promueve el crecimiento muscular, y se clasifica como hormona esteroidal anabólica. Los bioquímicos hacen la distinción entre dos clases principales del metabolismo: los procesos catabólicos y los anabólicos. Los procesos **catabólicos** son rutas de degradación, en las que se rompen las moléculas grandes y se forman otras más pequeñas. Los procesos **anabólicos** son al contrario: se sintetizan moléculas mayores a partir de otras menores. Aunque el organismo almacena energía de los alimentos, principalmente en forma de grasa, una parte de esa energía produce músculos a partir de las proteínas. Un aumento en la cantidad de testosterona, acompañado por un aumento de la cantidad de alimentos, causará un aumento en la masa muscular del organismo.

La androstenodiona, pariente cercano de la testosterona, captó la atención del público en relación con la apuesta que hizo Mark McGwire, que ganó, de romper el récord de carreras en béisbol, que tenía Roger Maris, en el verano de 1998. La androstenodiona se diferencia de la testosterona en que tiene un grupo carbonilo en el anillo D, donde la testosterona tiene un grupo hidroxilo. McGwire admitió haber tomado androstenodiona, que en ese tiempo se conseguía como suplemento alimentario en tiendas de alimentos saludables. Se produjo una controversia acerca de lo bueno de la venta de androstenodiona sin receta, y la integridad de los atletas que la usan. Aunque no se ha establecido la eficacia de la androstenodiona como esteroide anabólico, es claro que no es tan potente como otros.

H_3C O H_3C H H H O

Androstenodiona

La industria farmacéutica ha desarrollado y estudiado varios esteroides anabólicos para usarlos en medicina veterinaria y en la rehabilitación de lesiones debidas al deterioro de los músculos. El agente ideal sería uno que poseyera las propiedades anabólicas de la testosterona sin sus efectos andrógenos (masculinizantes). La metandrostenolona (*dianabol*) y el *estanozolol* están entre los muchos esteroides anabólicos sintéticos que requieren de receta médica.

H_3C OH CH_3 H_3C H H H O

Dianabol

H_3C OH CH_3 H_3C H HN N H H H

Estanozolol

Algunas investigaciones científicas indican que la ganancia de eficiencia que se obtiene usando esteroides anabólicos es pequeña. Sin embargo, podría ser un caso en el que la evidencia de los atletas indicara más que los estudios científicos. Los estudios científicos se llevan a cabo bajo condiciones éticas, donde los pacientes son tratados con dosis de esteroides “en cantidades terapéuticas”. Un contrincante de 110 kg (“muy chico”, según las normas actuales) puede tomar varios esteroides anabólicos al mismo tiempo, con 10 a 20 veces la dosis terapéutica, para pesar los 127 kilogramos que él (o su entrenador) creen que son necesarios. El precio que pagan los atletas para ganar tamaño y fuerza puede ser enorme. En este precio van los costos emocionales (amistades perdidas por la mayor agresividad), la esterilidad, la atrofia testicular (los testículos cesan de funcionar una vez que el organismo comienza a obtener un abasto suficiente de esteroides semejantes a la testosterona desde el exterior) y mayor riesgo de muerte prematura debida a cáncer hepático o a enfermedades cardiacas.

No todos los carotenoides son hidrocarburos. En especial, los carotenos oxigenados, llamados *xantofilas*, que con frecuencia son pigmentos que dan el color amarillo a las flores, son abundantes.

La química estructural del proceso de la visión, a partir del β-caroteno, fue descrita en el ensayo “Las iminas en la química biológica” del capítulo 17.

Los carotenoides absorben la luz visible (sección 13.21) y disipan su energía en forma de calor, protegiéndose así de los potencialmente dañinos efectos fotoquímicos inducidos por la luz solar. También intervienen indirectamente en la química de la visión, porque el β-caroteno es el precursor biosintético de la vitamina A, llamada también retinol, sustancia clave en el proceso visual.

Azafrán a partir de carotenos

Las flores de la *Crocus sativus* no sólo son bonitas; también son valiosas. La planta de azafrán se cultiva en gran escala, por los tres estambres de color dorado en cada flor, que son la fuente del *azafrán*, colorante y especia que se ha usando durante miles de años. La cantidad es pequeña; se necesitan 75 000 flores para obtener 1 libra de azafrán, pero al mercado mundial van cada año 300 toneladas de este colorante. (Vea sección a color, p. C-15.)



El azafrán es una mezcla de sustancias. Las que lo hacen valioso como especia y como colorante están entre las que usa la planta para atraer a los insectos. Dos compuestos afines, la *crocetina* y la *crocina* son los principales responsables de su color, otro (*safranal*) de su olor y otro más (*picrocrocina*) de su sabor. La misma unidad de polieno conjugado de 20 carbonos es el cromóforo que confiere el color amarillo a la crocetina y a la crocina. La diferencia entre las dos es que la crocina es un glicósido en el que las dos funciones ácido carboxílico de la crocetina están unidas a un disacárido (*genciobiosa*) con enlaces de éster.

Crocetina

Crocina

El cromóforo de 20 carbonos se origina en la degradación bioquímica del ß-caroteno y otros carotenos afines. La oxidación catalizada por enzimas rompe los enlaces dobles en los puntos indicados para formar la crocetina.

β-Caroteno

El safranal y la picrocrocina son aldehídos. Sus estructuras parecen indicar que también provienen de precursores carotenoides. Como es volátil, el safranal contribuye al olor que atrae a los insectos hacia las flores. La picrocrocina es un glicósido. Su capacidad de participar en puentes de hidrógeno lo hace no volátil y le permite permanecer dentro de las flores, donde emite el sabor característico del azafrán.

Safranal

Picrocrocina

PROBLEMA 26.17

¿Puede usted localizar las unidades de isopreno en la crocetina, crocina, safranal y picrocrocina?

26.17 RESUMEN

Sección 26.1 Los químicos y bioquímicos han encontrado conveniente dividir las sustancias orgánicas principales presentes en las células, en cuatro grupos principales: *carbohidratos, proteínas*, *ácidos nucleicos* y **lípidos**. Las diferencias estructurales separan a los carbohidratos y las proteínas, y ambas clases son estructuralmente distintas a los ácidos nucleicos. Por otra parte, los lípidos se caracterizan por una *propiedad física*, su solubilidad en disolventes no polares, no por su estructura. En este capítulo se han examinado moléculas de lípidos que comparten un origen biosintético común, porque todos sus carbonos se derivan del ácido acético (acetato). La forma en que existe el acetato en muchos de esos procesos es un tioéster llamado acetilcoenzima A.

$$CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}SCoA$$

Abreviatura de acetilcoenzima A
(vea la estructura completa en la figura 26.1)

Sección 26.2 La acetilcoenzima A es el precursor biosintético de los **ácidos grasos** que con más frecuencia se presentan en la naturaleza como ésteres. Las **grasas** y los **aceites** son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con glicerol. En el caso típico, esas cadenas son no ramificadas, y contienen números pares de átomos de carbono.

$$\begin{array}{l} R\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2 \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad CHO\overset{\overset{O}{\|}}{C}R' \\ \quad\quad\;\; | \\ R''\underset{\underset{O}{\|}}{C}OCH_2 \end{array}$$

Triacilglicerol
(R, R′ y R″ pueden ser iguales o distintos)

Sección 26.3 La biosíntesis de los ácidos grasos sigue la ruta que aparece en el mecanismo 26.1. La malonilcoenzima A es un intermediario clave.

$$HO\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}SCoA$$

Malonilcoenzima A

Sección 26.4 Los **fosfolípidos** son intermediarios en la biosíntesis de los triacilgliceroles, a partir de ácidos grasos, y son los componentes principales de la bicapa lipídica que forma las membranas celulares.

$$\begin{array}{l} \quad\quad R\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2 \\ \quad\quad\quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\quad\quad CHO\overset{\overset{O}{\|}}{C}R' \\ \quad\quad\quad\quad\;\; | \\ (HO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}OCH_2 \end{array}$$

Un fosfolípido

Sección 26.5 Las **ceras** son mezclas de sustancias, que en general contienen ésteres de ácidos grasos y alcoholes de cadena larga.

Sección 26.6 Los **icosanoides** son un grupo de compuestos naturales derivados de ácidos grasos insaturados con C_{20}. Entre los icosanoides están las **prostaglandinas, prostacilinas**, **tromboxanos** y los **leucotrienos**. Aunque existen en muy pequeñas cantidades, los icosanoides desempeñan funciones de regulación en una cantidad muy grande de procesos biológicos.

Sección 26.7 Los **terpenos** tienen estructuras que se apegan a la regla del isopreno, porque se pueden considerar conjuntos de unidades de isopreno.

CH_3 H O

β-Tuyona: monoterpeno tóxico presente en el ajenjo

Sección 26.8 Los terpenos y los compuestos *isoprenoides* afines se biosintetizan a partir del *pirofosfato de isopentenilo*.

OPP

El pirofosfato de isopentenilo es la "unidad biológica de isopreno"

Sección 26.9 La formación de enlaces carbono-carbono entre las unidades de isopreno se puede comprender con base en el ataque nucleofílico de los electrones π de un enlace doble en un carbocatión, o un carbono alílico que tiene un grupo saliente pirofosfato.

OPP + OPP ⟶ + OPP

Sección 26.10 La biosíntesis del pirofosfato de isopentenilo comienza con acetato, y sigue por la vía del *ácido mevalónico*.

$3CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA$ ⟶ HO O OH OH ⟶ OPP

Acetilcoenzima A — Ácido mevalónico — Pirofosfato de isopentenilo

Sección 26.11 El triterpeno *escualeno* es el precursor biosintético del colesterol, por la ruta que se describe en el mecanismo 26.2.

Secciones 26.12 a 26.15 La mayoría de los esteroides en los animales se forman mediante transformaciones biológicas del colesterol.

H_3C H_3C H_3C H H H CH_3 CH_3 HO

→ Vitaminas D
→ Ácidos biliares
→ Corticosteroides
→ Hormonas sexuales

Colesterol

Sección 26.16 Los **carotenoides** son tetraterpenos. Tienen 40 carbonos y numerosos enlaces dobles. Muchos de los enlaces dobles son conjugados, y hacen que los carotenos absorban la luz visible y tengan colores brillantes. Con frecuencia se les llama pigmentos.

PROBLEMAS

26.18 Las estructuras de cada una de las sustancias siguientes aparecen en el capítulo. Identifique los átomos de carbono que tengan ^{14}C, cuando cada uno se biosintetiza a partir de acetato enriquecido con ^{14}C en su grupo metilo.

a) Ácido palmítico
b) PGE_2
c) PGI_2
d) Limoneno
e) β-Caroteno

26.19 Identifique las unidades de isopreno en cada una de las siguientes sustancias naturales:

a) *Ascaridol*, peróxido natural presente en el aceite de quenopodio:

O O

b) *Dendrolasina*, componente de la secreción defensiva de una especie de hormigas:

O

c) γ-*Bisaboleno*, sesquiterpeno que se encuentra en los aceites esenciales de una gran cantidad de plantas:

d) α-*Santonina*, lactona que se encuentra en las flores de artemisa:

O CH3 O O CH3 CH3

e) *Tetrahimanol*, terpeno pentacíclico aislado de una especie de protozoarios:

OH CH3 CH3 CH3 CH3 CH3 CH3 H3C CH3

26.20 El *cubiteno* es un diterpeno presente en la secreción defensiva de una termita africana. ¿Qué propiedad rara caracteriza a la unión de las unidades de isopreno en el cubiteno?

26.21 Las *piretrinas* son un grupo de sustancias insecticidas naturales, que se encuentran en las flores de varias plantas de la familia del crisantemo. La siguiente es la estructura de una piretrina típica, la *cinerina I* (no se muestra la estereoquímica):

a) Localice todas las unidades de isopreno presentes en la cinerina I.

b) La hidrólisis de la cinerina I forma un ácido carboxílico ópticamente activo, el ácido (+)-crisantémico. Por ozonólisis del ácido (+)-cristantémico, seguida por oxidación, se forman acetona y un ácido dicarboxílico ópticamente activo, el ácido (−)-carónico ($C_7H_{10}O_4$). ¿Cuál es la estructura del ácido (−)-carónico? Los dos grupos carboxilo, ¿son cis o trans entre sí? ¿Qué indica esta información acerca de la estructura el ácido (+)-crisantémico?

26.22 Los *cerebrósidos* se encuentran en el cerebro y en la cubierta de mielina de los tejidos nerviosos. La estructura del cerebrósido *frenosina* es

$CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH{-}CH(OH){-}CH(NH{-}CO{-}CH(OH)(CH_2)_{21}CH_3){-}CH_2{-}O{-}$(hexosa)

a) ¿Qué hexosa se forma por hidrólisis del enlace glicosídico de la frenosina? ¿La frenosina es un glicósido α o β?

b) La hidrólisis de la frenosina produce, además de la hexosa de la parte *a*), un ácido graso llamado *ácido cerebrónico*, y una tercera sustancia llamada *esfingosina*. Escriba las fórmulas estructurales del ácido cerebrónico y de la esfingosina.

26.23 Cada una de las reacciones siguientes ha aparecido en publicaciones químicas, y se efectúan con buen rendimiento. ¿Cuáles son los productos orgánicos principales de cada reacción? En algunos de los ejercicios hay la posibilidad de tener más de un diasterómero, pero en esos casos un diasterómero es el producto principal o bien el producto único. Para las reacciones en las que se forma de preferencia un diasterómero, indique su posible estereoquímica.

a) $CH_3(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7COOH + H_2 \xrightarrow{\text{Pd de Lindlar}}$

b) $CH_3(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7COOH \xrightarrow[\text{2. } H^+]{\text{1. Li, } NH_3}$

c) (*Z*)-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + H_2 \xrightarrow{Pt}$

d) (*Z*)-$CH_3(CH_2)_5\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH{=}CH(CH_2)_7\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4}$

e) (*Z*)-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH + C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OOH \longrightarrow$

f) Producto de parte *e*) + $H_3O^+ \longrightarrow$

g) (*Z*)-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH \xrightarrow[2.\ H^+]{1.\ OsO_4,\ (CH_3)_3COOH,\ HO^-}$

h) [estructura: biciclo con H_3C, CH_3 y CH_3] $\xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6,\ diglima}$

i) [estructura: biciclo con H_3C, CH_3 y $=CH_2$] $\xrightarrow[2.\ H_2O_2,\ HO^-]{1.\ B_2H_6,\ diglima}$

j) [estructura esteroidal con CH_3, OH, CH_3O, CH_3O, H] $\xrightarrow{HCl,\ H_2O} C_{21}H_{34}O_2$

26.24 Describa una síntesis eficiente para cada uno de los compuestos siguientes, a partir del ácido octadecanoico (esteárico) usando todos los reactivos orgánicos o inorgánicos necesarios.

a) Octadecano
b) 1-Feniloctadecano
c) 3-Etilicosano
d) Ácido icosanoico
e) 1-Octadecanamina
f) 1-Nonadecanamina

26.25 Se ha descrito una síntesis de triacilgliceroles que comienza con la sustancia siguiente:

[estructura: CH_2OH, O, O, H_3C, CH_3] $\xrightarrow{\text{varios pasos}}$ [estructura: $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2$ — $CHO\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$ — $R'\underset{O}{\underset{\|}{C}}OCH_2$]

4-(Hidroximetil)-
2,2-dimetil-1,3-dioxolano

Triacilglicerol

Describa una serie de reacciones adecuadas para preparar un triacilglicerol del tipo ilustrado en la ecuación, donde R y R′ son distintos.

26.26 El siguiente compuesto isoprenoide es un marcador olfativo presente en la orina del zorro rojo. Sugiera una síntesis razonable de esta sustancia a partir de 3-metil-3-buten-1-ol, con cualquier reactivo necesario, orgánico o inorgánico.

SCH_3

26.27 El *sabineno* es un monoterpeno que existe en el aceite de los cítricos y en las plantas. Se ha sintetizado a partir de la 6-metil-2,5-heptanodiona por la secuencia siguiente. Sugiera los reactivos adecuados para efectuar cada una de las transformaciones indicadas.

Sabineno

26.28 A veces, el isopreno se ha usado como punto de partida en la síntesis de terpenos en el laboratorio. En una de esas síntesis, el primer paso es la adición electrofílica de 2 moles de bromuro de hidrógeno al isopreno, para formar el 1,3-dibromo-3-metilbutano.

$$H_2C{=}C(CH_3)CH{=}CH_2 \;+\; 2HBr \;\longrightarrow\; (CH_3)_2C(Br)CH_2CH_2Br$$

2-Metil-1,3-butadieno (isopreno) | Bromuro de hidrógeno | 1,3-Dibromo-3-metilbutano

Escriba una serie de ecuaciones que describan el mecanismo de esta reacción.

26.29 Las iononas son sustancias fragantes presentes en los lirios y se usan en perfumería. Se puede preparar una mezcla de α- y β-ionona tratando la seudoionona con ácido sulfúrico.

H_2SO_4

Pseudoionona → α-Ionona + β-Ionona

Escriba un mecanismo por pasos para esta reacción.

26.30 Las cetonas β,γ-insaturadas representadas por la estructura parcial siguiente, se convierten con facilidad, en medio ácido, en sus isómeros α,β-insaturados. Escriba los pasos de un mecanismo para esta reacción.

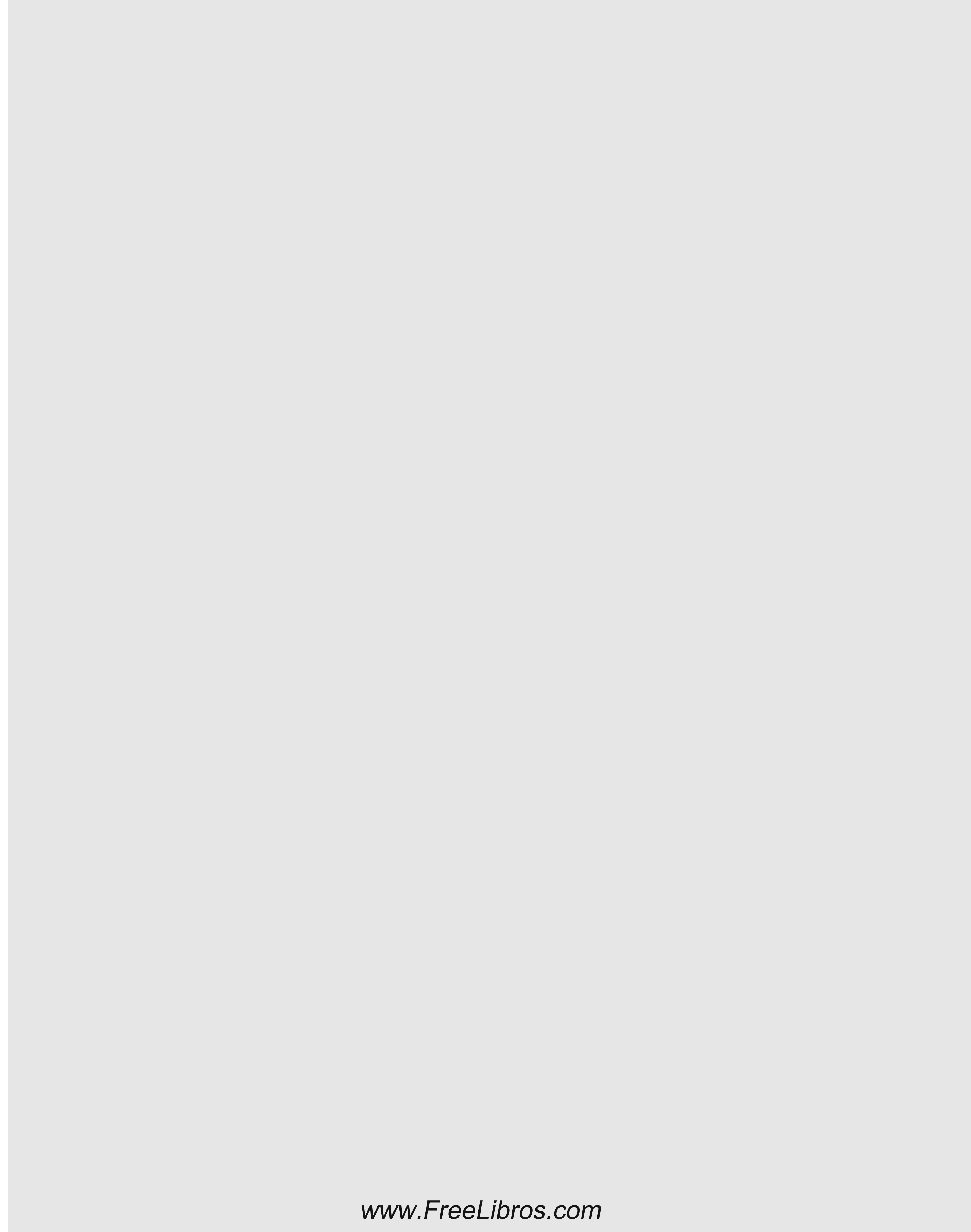
H_3C … $\xrightarrow{H_3O^+}$ … H_3C

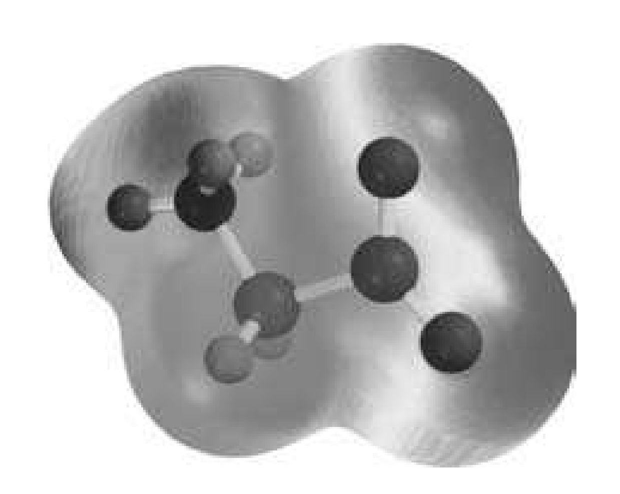
26.31 *a*) Sugiera un mecanismo para la siguiente reacción:

H_3PO_4

b) Los dos compuestos siguientes también se forman en la reacción de la parte *a*). ¿Cómo se forman esos dos productos?

(*Nota*: La solución de este problema se describe con detalle en un artículo muy interesante, en las páginas 541 y 542 del número de junio de 1995 del *Journal of Chemical Education*.)





Aminoácidos, péptidos y proteínas

Esbozo del capítulo

27.1 CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS . . . 1124
27.2 ESTEREOQUÍMICA DE LOS AMINOÁCIDOS . . . 1130
27.3 COMPORTAMIENTO ÁCIDO-BASE DE LOS AMINOÁCIDOS . . . 1132
27.4 SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS . . . 1134
■ *Electroforesis* . . . 1135
27.5 REACCIONES DE LOS AMINOÁCIDOS . . . 1137
27.6 ALGUNAS REACCIONES BIOQUÍMICAS DE LOS AMINOÁCIDOS . . . 1138
27.7 PÉPTIDOS . . . 1144
27.8 INTRODUCCIÓN A LA DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS PÉPTIDOS . . . 1148
27.9 ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS . . . 1148
27.10 HIDRÓLISIS PARCIAL DE LOS PÉPTIDOS . . . 1149
27.11 ANÁLISIS DE GRUPOS TERMINALES . . . 1149
27.12 INSULINA . . . 1151
27.13 LA DEGRADACIÓN DE EDMAN Y LA SECUENCIACIÓN AUTOMATIZADA DE LOS PÉPTIDOS . . . 1152
27.14 LA ESTRATEGIA DE LA SÍNTESIS DE PÉPTIDOS . . . 1154
27.15 PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO . . . 1155
27.16 PROTECCIÓN DEL GRUPO CARBOXILO . . . 1158

CAPÍTULO 27

27.17 FORMACIÓN DEL ENLACE PEPTÍDICO 1158

27.18 SÍNTESIS DE PÉPTIDOS EN FASE SÓLIDA: EL MÉTODO DE MERRIFIELD 1160

27.19 ESTRUCTURAS SECUNDARIAS DE PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS 1163

27.20 ESTRUCTURA TERCIARIA DE POLIPÉPTIDOS Y PROTEÍNAS 1165

27.21 COENZIMAS 1168

27.22 ESTRUCTURA CUATERNARIA DE LAS PROTEÍNAS: HEMOGLOBINA 1170

■ *¡Oh, no! ¡Es inorgánico!* 1171

27.23 RESUMEN 1172

PROBLEMAS 1174

Mecanismos

27.1 Descarboxilación de un α-aminoácido mediada por 5′-fosfato de piridoxal 1139

27.2 Transaminación. Biosíntesis de L-alanina a partir de ácido L-glutámico y ácido pirúvico 1143

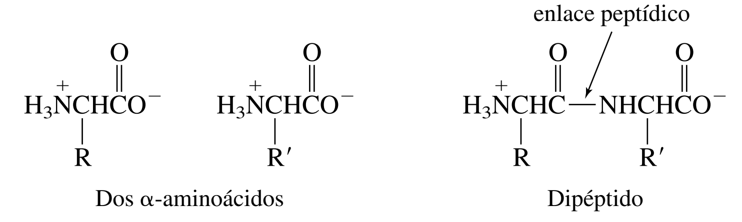
27.3 La degradación de Edman 1153

27.4 Formación del enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina, usando *N,N′*-diciclohexilcarbodiimida 1159

27.5 Hidrólisis catalizada por carboxipeptidasa 1169

La relación entre la estructura y la función alcanza su última expresión en la química de los aminoácidos, los péptidos y las proteínas.

Los aminoácidos son ácidos carboxílicos que contienen una función amina. Un enlace amida entre la función ácido carboxílico de un aminoácido y el nitrógeno del amino de otro se llama **enlace peptídico**.



Un **dipéptido** es una molécula formada por dos aminoácidos unidos por un enlace peptídico. Un **tripéptido** tiene tres aminoácidos unidos por dos enlaces peptídicos, un **tetrapéptido** tiene cuatro aminoácidos, y así sucesivamente. Los péptidos que tienen más de 30 a 50 aminoácidos son **polipéptidos**. Las **proteínas** son polipéptidos con alguna función biológica.

Lo más notable de las proteínas es la diversidad de sus funciones en los sistemas vivos: la seda es una proteína; la piel y el pelo son proteínas, principalmente; muchas hormonas son proteínas; una proteína transporta el oxígeno de los pulmones a los tejidos, donde lo almacena otra proteína, y todas las enzimas son proteínas.

En la mayor parte de la química y la bioquímica, la estructura es la clave de la función. Se explorará la estructura de las proteínas, empezando primero con sus unidades constructivas fundamentales, los α-aminoácidos. Entonces, después de establecer los principios de la estructura peptídica, se podrá reconocer que los conocimientos adquiridos de esas moléculas pequeñas ayudan a comprender la estructura de las proteínas.

27.1 CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos se clasifican como α, β, γ, etc., según sea la ubicación del grupo amino en la cadena de carbonos que contiene la función ácido carboxílico.

α, $\overset{+}{N}H_3$, CO_2^-

Ácido 1-aminociclopropanocarboxílico: un α-aminoácido que es el precursor biológico del etileno en las plantas.

$H_3\overset{+}{N}\underset{\beta}{C}H_2\underset{\alpha}{C}H_2CO_2^-$

Ácido 3-aminopropanoico: llamado β-alanina, es un β-aminoácido que forma una de las unidades estructurales de la coenzima A.

$H_3\overset{+}{N}\underset{\gamma}{C}H_2\underset{\beta}{C}H_2\underset{\alpha}{C}H_2CO_2^-$

Ácido 4-aminobutanoico: llamado ácido γ-aminobutírico o GABA, es un γ-aminoácido que interviene en la transmisión de los impulsos nerviosos.

Aunque se conocen más de 700 aminoácidos distintos en la naturaleza, el grupo de 20, llamados los **aminoácidos estándar** (o **comunes**), que aparece en la tabla 27.1, merece atención especial. Los 20 son los aminoácidos codificados en la síntesis de proteínas dirigida por el ADN. Todos son α-aminoácidos, y todos, excepto uno, contienen una función amino primaria.

$$R\overset{\alpha}{C}HCO_2^- \quad (\text{con } {}^{+}NH_3 \text{ en el carbono } \alpha)$$

La única excepción es la prolina, una amina secundaria, donde el nitrógeno del amino está incorporado a un anillo de cinco miembros.

α, $\overset{+}{N}$, CO_2^-, H H

Prolina

En la tabla 27.1 se incluyen abreviaturas con una y tres letras de los aminoácidos. Ambas se usan mucho.

Nuestro organismo produce algunos de los aminoácidos que aparecen en la tabla. Los otros, que se llaman **aminoácidos esenciales**, se obtienen de lo que comemos.

Cuando una proteína contiene un aminoácido distinto a los de la tabla, se forma, en general, modificando uno de los 20, y no por estar codificado por el ADN. En fecha reciente se han descubierto dos excepciones, la selenocisteína (1986) y la pirrolisina (2002). Se les ha llamado "el vigésimo primero y el vigésimo segundo aminoácidos", respectivamente.

TABLA 27.1 Los α-aminoácidos esenciales

Nombre	Abreviatura	Fórmula estructural*
Aminoácidos con cadenas laterales no polares		
Glicina	Gli (G)	$H{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Alanina	Ala (A)	$H_3C{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Valina†	Val (V)	$(CH_3)_2CH{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Leucina†	Leu (L)	$(CH_3)_2CHCH_2{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Isoleucina†	Ile (I)	$CH_3CH_2CH(CH_3){-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Metionina†	Met (M)	$CH_3SCH_2CH_2{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Prolina	Pro (P)	H_2C, H_2C, H_2C, $\overset{+}{N}H_2$, $CHCO_2^-$ (anillo)
Fenilalanina†	Fen (F)	$C_6H_5{-}CH_2{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Triptófano†	Trp (W)	(indol, N–H)$-CH_2{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Aminoácidos con cadenas laterales polares, pero no ionizadas		
Asparagina	Asn (N)	$H_2NC(=O)CH_2{-}CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$

*Todos los aminoácidos se muestran en la forma en que están presentes con mayores concentraciones a pH 7.
†Aminoácido esencial en la dieta de los animales para asegurar su crecimiento normal.

(*continúa*)

TABLA 27.1 Los α-aminoácidos esenciales (*continuación*)

Nombre	Abreviatura	Fórmula estructural*
Aminoácidos con cadenas laterales no polares		
Glutamina	Gln (Q)	$H_2NC(=O)CH_2CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Serina	Ser (S)	$HOCH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Treonina†	Tre (T)	$CH_3CH(OH)—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Tirosina	Tir (Y)	$HO—C_6H_4—CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Cisteína	Cis (C)	$HSCH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Aminoácidos con cadenas laterales ácidas		
Ácido aspártico	Asp (D)	$^-OC(=O)CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Ácido glutámico	Glu (E)	$^-OC(=O)CH_2CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Aminoácidos con cadenas laterales básicas		
Lisina†	Lis (K)	$H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CH_2CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Arginina†	Arg (R)	$H_2NC(=\overset{+}{N}H_2)NHCH_2CH_2CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$
Histidina†	His (H)	(imidazol-4-il)$—CH_2—CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$

*Todos los aminoácidos se muestran en la forma en que están presentes con mayores concentraciones a pH 7.
†Aminoácido esencial en la dieta de los animales para asegurar su crecimiento normal.

$HSeCH_2CHCO_2^-$ ($^+NH_3$)

Selenocisteína

X; O; $CNHCH_2CH_2CH_2CH_2CHCO_2^-$ ($^+NH_3$); N

Pirrolisina
(X es indefinido; CH_3, NH_2 u OH)

El aspecto más importante de la tabla 27.1 es que, mientras que los 20 aminoácidos comparten la propiedad común de ser α-aminoácidos, sus cadenas ramificadas difieren respecto a su:

1. Tamaño y forma
2. Características electrónicas, propiedades ácido-base y capacidad de acoplarse en enlaces iónicos, enlaces covalentes, puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals.

Además de la tabla 27.1, se usarán los mapas de potencial electrostático de la figura 27.1 para revisar estas diferencias. En la figura 27.1 se muestran los aminoácidos en la forma en que existen en el pH de 7; los grupos amino como iones amonio con carga positiva, y los grupos ácido carboxílico como carboxilatos con carga negativa. Como las regiones de máxima carga positiva y negativa están asociadas con esos dos grupos funcionales, y virtualmente son iguales en todos los aminoácidos, el intervalo de tonalidades para las cadenas laterales es parecido en todo el grupo, y permite la comparación directa. El potencial electrostático está indicado sobre la superficie de van der Waals de la molécula, por lo que muestra la distribución de carga, el tamaño y la forma al mismo tiempo.

Cadenas laterales no polares: La *glicina* es el aminoácido más pequeño, porque no tiene cadena lateral. El principal servicio que ofrece es a la cadena misma de polipéptido. Puede añadir longitud y flexibilidad a un polipéptido, sin sacrificar la resistencia ni tener por sí mismo demandas espaciales.

$$H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$$

Glicina

Después de la glicina, los siguientes cuatro aminoácidos de la figura tienen grupos alquilo (R) como cadena lateral: la *alanina* (R = metilo), *valina* (R = isopropilo), *leucina* (R = isobutilo) y la *isoleucina* (R = *sec*-butilo). Todas son cadenas laterales hidrofóbicas, y aunque se parecen electrónicamente, su tamaño es diferente. La alanina es un poco más grande que la glicina, la valina un poco más grande que la alanina, la leucina un poco más grande que la valina, y la isoleucina es algo más esférica que la leucina.

Alanina	Valina	Leucina	Isoleucina
$CH_3CHCO_2^-$ ($^+NH_3$)	$(CH_3)_2CHCHCO_2^-$ ($^+NH_3$)	$(CH_3)_2CHCH_2CHCO_2^-$ ($^+NH_3$)	$CH_2CH_2CHCHCO_2^-$ (CH_3; $^+NH_3$)

En comparación con ellas, la presencia de azufre en su cadena lateral hace que la *metionina* sea algo más polarizable, y aumenta su capacidad de participar en fuerzas de dispersión.

$$CH_3SCH_2CH_2CHCO_2^- \quad (^+NH_3)$$

Metionina

La *prolina* es relativamente compacta y tiene flexibilidad conformacional limitada porque su cadena lateral es cíclica. Además, las amidas de la prolina no tienen enlaces N—H, así

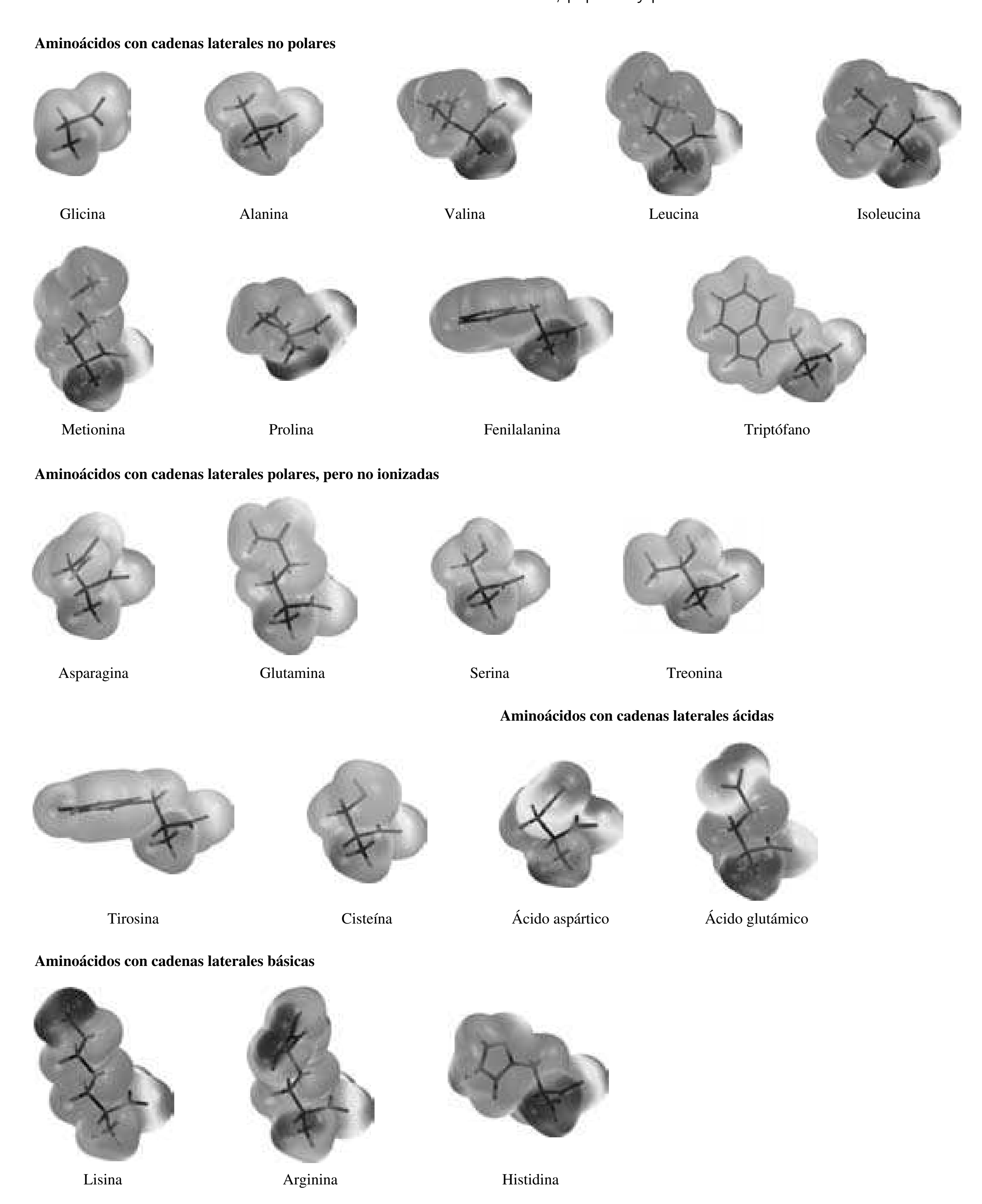


FIGURA 27.1 Mapas de potencial electrostático de los 20 aminoácidos esenciales de la tabla 27.1. Cada aminoácido está orientado de tal modo que su cadena lateral está en la parte superior izquierda. Las cadenas laterales afectan la forma y las propiedades de los aminoácidos. (Vea sección a color, p. C-16.)

que no pueden formar puentes de hidrógeno. En consecuencia, la presencia de prolina afecta la forma de una cadena peptídica, más que la mayoría de los demás aminoácidos.

$\overset{+}{N}$ CO_2^-
H H

Prolina

La *fenilalanina* y el *triptófano* poseen cadenas laterales que contienen anillos aromáticos, grandes e hidrofóbicos. Además de ser mayor que la fenilalanina, el triptófano tiene un anillo aromático más rico en electrones, y es más polarizable. Su función es más especializada, y abunda menos en las proteínas que la mayoría de los demás aminoácidos.

$CH_2CHCO_2^-$ | $^+NH_3$ $CH_2CHCO_2^-$ | $^+NH_3$ N H

Fenilalanina   Triptófano

Aminoácidos con cadenas laterales polares, pero no ionizadas: Entre los aminoácidos con cadenas laterales polares, la *serina* es el menor; no es mucho más grande que la alanina. Con una cadena lateral $—CH_2OH$, participa bien en los puentes de hidrógeno, y con frecuencia se presenta en regiones de un péptido que están expuestas al agua. La *treonina* tiene un grupo metilo en lugar de uno de los hidrógenos del grupo $—CH_2OH$ de la serina, que obstaculiza estéricamente al grupo OH y lo hace menos efectivo en la formación de puentes de hidrógeno.

$HOCH_2CHCO_2^-$ | $^+NH_3$ CH_3 | $HOCHCHCO_2^-$ | $^+NH_3$

Serina   Treonina

Como *p*-hidroxiderivado de la fenilalanina, la *tirosina* tiene propiedades parecidas a ella, y además la capacidad de formar puentes de hidrógeno donde interviene un grupo fenólico —OH.

HO— —$CH_2CHCO_2^-$ | $^+NH_3$

Tirosina

La *cisteína* se relaciona con la serina porque su cadena lateral es $—CH_2SH$ y no $—CH_2OH$. La cantidad de cisteína en una proteína suele ser relativamente pequeña, pero su efecto sobre su forma tridimensional es apreciable. La oxidación de dos cisteínas convierte sus cadenas laterales en un puente $—CH_2S—SCH_2—$ entre ellas (sección 15.13). Esto une entre sí a dos aminoácidos que con frecuencia están alejados, y ayuda a guiar el doblez de la proteína para tener una forma específica.

$$2HSCH_2\underset{^+NH_3}{CH}CO_2^- \xrightarrow{\text{oxidación}} {}^-O_2C\underset{^+NH_3}{CH}CH_2S—SCH_2\underset{^+NH_3}{CH}CO_2^-$$

Cisteína   Cistina

La *asparagina* y la *glutamina* son amidas. Las cadenas laterales de ambas terminan en $—\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$, y difieren sólo por un grupo CH_2. Las funciones amida son bastante polares, e interaccionan fuertemente con moléculas de agua mediante puentes de hidrógeno. Al igual que la seri-

na, la asparagina y la glutamina se encuentran con frecuencia en las regiones de un péptido que están en contacto con agua.

$H_2NC(=O)CH_2CH(^+NH_3)C(=O)NH_2$ — Asparagina

$H_2NC(=O)CH_2CH_2CH(^+NH_3)C(=O)NH_2$ — Glutamina

Aminoácidos con cadenas laterales ácidas: Los mapas de potencial electrostático del *ácido aspártico* y del *ácido glutámico* son los más importantes de la figura 27.1. Las cadenas laterales —CO_2H de esos dos ácidos están desprotonadas casi por completo hasta —CO_2^- en el pH biológico, haciendo así que esas especies sean las unidades más ricas en electrones de todos los aminoácidos comunes. Su función más importante es formar enlaces iónicos con especies con carga positiva. Estos enlaces iónicos pueden ser con iones metálicos y grupos $-\overset{|}{\underset{|}{N^+}}-$, entre otros.

$^-O_2CCH_2CH(^+NH_3)CO_2^-$ — Ácido aspártico

$^-O_2CCH_2CH_2CH(^+NH_3)CO_2^-$ — Ácido glutámico

Aminoácidos con cadenas laterales básicas: Los aminoácidos básicos son lo contrario de los ácidos. Su función más importante es formar enlaces iónicos con iones negativos, fosfato y otros parecidos. La lisina es un ejemplo sencillo. Su cadena lateral contiene cuatro grupos CH_2, y termina en —NH_3^+. La arginina tiene una cadena lateral todavía más básica, si bien algo más complicada y mayor. Por el contrario, la cadena lateral de la histidina no es tan básica como la de la lisina, y la concentración de las formas no protonadas y protonadas de la histidina son casi iguales al pH biológico. Los fuertes complejos ácido de Lewis/base de Lewis entre la forma no protonada de la histidina y los iones metálicos, son muy comunes en las proteínas. Las cadenas laterales de la histidina también participan en el traslado de los electrones de un átomo a otro.

$H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CH_2CH_2CH(^+NH_3)CO_2^-$ — Lisina

$H_2NC(=\overset{+}{N}H_2)NHCH_2CH_2CH_2CH(^+NH_3)CO_2^-$ — Arginina

(imidazol: HN, N)—$CH_2CH(^+NH_3)CO_2^-$ — Histidina

Lo que es notable no es nada más la variedad de propiedades que se adquieren sólo con 20 aminoácidos, sino también el control fino con respecto a determinada propiedad.

27.2 ESTEREOQUÍMICA DE LOS AMINOÁCIDOS

La glicina es el aminoácido más simple, y el único de la tabla 27.1 que es aquiral. El átomo de carbono α es un centro de quiralidad en todos los demás. Las configuraciones en los aminoácidos se especifican, en general, con el sistema de notación D, L. Todos los aminoácidos quirales se obtienen de proteínas que tienen la configuración L en su átomo de carbono α, lo que indica que el grupo amino está a la izquierda cuando una proyección de Fischer se ordena de manera tal que el grupo carboxilo queda en la parte superior.

Glicina: CO_2^- arriba, $H_3\overset{+}{N}$ a la izquierda, H a la derecha, H abajo.

Proyección de Fischer: CO_2^- arriba, $H_3\overset{+}{N}$ a la izquierda, H a la derecha, R abajo $\equiv$ H, $\overset{+}{N}H_3$, C—CO_2^-, R

Glicina (aquiral)

Proyección de Fischer de un L-aminoácido

PROBLEMA 27.1

¿Cuál es la configuración absoluta (*R* o *S*) del carbono α de cada uno de los L-aminoácidos siguientes?

a) Fischer: arriba CO_2^-; izquierda $H_3\overset{+}{N}$; derecha H; abajo CH_2OH — L-Serina

b) Fischer: arriba CO_2^-; izquierda $H_3\overset{+}{N}$; derecha H; abajo CH_2SH — L-Cisteína

c) Fischer: arriba CO_2^-; izquierda $H_3\overset{+}{N}$; derecha H; abajo $CH_2CH_2SCH_3$ — L-Metionina

SOLUCIÓN MUESTRA *a)* Primero se identifican los cuatro grupos unidos directamente con el centro de quiralidad, y se ordenan en forma decreciente de acuerdo con la regla de prioridades. Para la L-serina, esos grupos son

$$H_3\overset{+}{N}— \;>\; —CO_2^- \;>\; —CH_2OH \;>\; H$$

Máxima prioridad — Mínima prioridad

A continuación se traduce la proyección de Fischer de la L-serina en una representación tridimensional, y se orienta de tal modo que el sustituyente de menor prioridad en el centro de quiralidad esté alejándose del lector.

Fischer (CO_2^- arriba, $H_3\overset{+}{N}$ izquierda, H derecha, CH_2OH abajo) ≡ C con H (cuña), $\overset{+}{N}H_3$ (rayado), CO_2^- y $HOCH_2$ ≡ C con $HOCH_2$ (cuña), H (rayado), CO_2^- y $^+NH_3$

En orden de mayor a menor prioridad, los tres prioritarios describen una trayectoria en sentido contrario al de las manecillas del reloj.

$HOCH_2$, CO_2^-, $\overset{+}{N}H_3$ (flechas en sentido contrario al de las manecillas del reloj)

La configuración absoluta de la L-serina es *S*.

PROBLEMA 27.2

¿Cuál de los aminoácidos de la tabla 27.1 tiene más de un centro de quiralidad?

Aunque todos los aminoácidos quirales que se obtienen de las proteínas tienen la configuración L en su carbono α, eso no significa que se desconozcan los D-aminoácidos. De hecho, muchos D-aminoácidos existen en la naturaleza. La D-alanina, por ejemplo, es un componente de las paredes celulares de las bacterias, y la D-serina se encuentra en el tejido cerebral. El punto es que el ADN no codifica para los D-aminoácidos.

Una técnica novedosa para fechar muestras arqueológicas se llama *racemización de aminoácidos* (AAR, de *amino acid racemization*), y se basa en la estereoquímica de los aminoácidos. Al paso del tiempo, la configuración del átomo de carbono α de los aminoácidos de una proteína se pierde en una reacción que sigue una cinética de primer orden. Cuando el carbono α es el único centro de quiralidad, este proceso corresponde a la racemización. Para un aminoácido con dos centros de quiralidad, al cambiar la configuración del carbono α de L a D, se forma un diasterómero. Por ejemplo, en el caso de la isoleucina, el diasterómero es un aminoácido que normalmente no existe en las proteínas, llamado *aloisoleucina*.

L-Isoleucina: arriba CO_2^-; $H_3\overset{+}{N}$—C—H; H_3C—C—H; abajo CH_2CH_3

D-Aloisoleucina: arriba CO_2^-; H—C—$\overset{+}{N}H_3$; H_3C—C—H; abajo CH_2CH_3

Al medir la relación de L-isoleucina/D-aloisoleucina en la proteína aislada de los cascarones de un ave australiana ya extinta, un grupo de investigadores determinó en fecha reciente que esa ave vivió hace, aproximadamente, 50 000 años. La datación con carbono radiactivo (^{14}C) no es exacta para muestras de más de 35 000 años, esto hace de la AAR una herramienta más eficaz, a disposición de los paleontólogos.

27.3 COMPORTAMIENTO ÁCIDO-BASE DE LOS AMINOÁCIDOS

A veces, al ion dipolar se le llama *zwitterion*; sin embargo, no es un ion, sino una molécula neutra.

Las propiedades físicas de un aminoácido típico, como la glicina, parecen indicar que es una sustancia muy polar, mucho más de lo que cabría esperar con base en su fórmula $H_2NCH_2CO_2H$. La glicina es un sólido cristalino; no se funde, pero al calentarlo termina descomponiéndose a 233°C. Es muy soluble en agua, pero prácticamente insoluble en disolventes orgánicos no polares. Estas propiedades se atribuyen a que la forma estable de la glicina es un **ion dipolar** (zwitterion) o **sal interna**.

$$H_2NCH_2C(=O)OH \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}CH_2C(=O)O^-$$

Forma de ion dipolar de la glicina

Ácido más fuerte $pK_a \approx 5$ Ácido más débil $pK_a \approx 9$

El equilibrio expresado en la ecuación anterior está, en forma clara, hacia el lado del ion dipolar.

La glicina, al igual que otros aminoácidos, es *anfótera*, esto quiere decir que contiene un grupo funcional ácido y también uno básico. El grupo funcional ácido es el ion amonio $H_3\overset{+}{N}$—; el grupo funcional básico es el ion carboxilato —CO_2^-. ¿Cómo se sabe? Además de sus propiedades físicas, las propiedades ácido-base de la glicina, ilustradas por la curva de titulación de la figura 27.2, lo requieren. En un medio fuertemente ácido, la especie presente es $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$. Cuando se aumenta el pH, se elimina un protón de esta especie. El protón ¿sale del nitrógeno con carga positiva o del grupo carboxilo? Sabemos qué esperar con las fuerzas ácidas relativas del $R\overset{+}{N}H_3$ y el RCO_2H. Un ion amonio típico tiene un valor de $pK_a \approx 9$, y un ácido carboxílico típico tiene un valor de $pK_a \approx 5$. El valor de pK_a medido del ácido conjugado de la glicina es 2.34, valor más cercano al esperado para la desprotonación del grupo carboxilo. Al aumentar el pH, se observa un segundo paso de desprotonación, que corresponde a la salida de un protón del nitrógeno del ion dipolar. El valor de pK_a observado en este paso es 9.60, muy semejante al de los iones alquilamonio típicos.

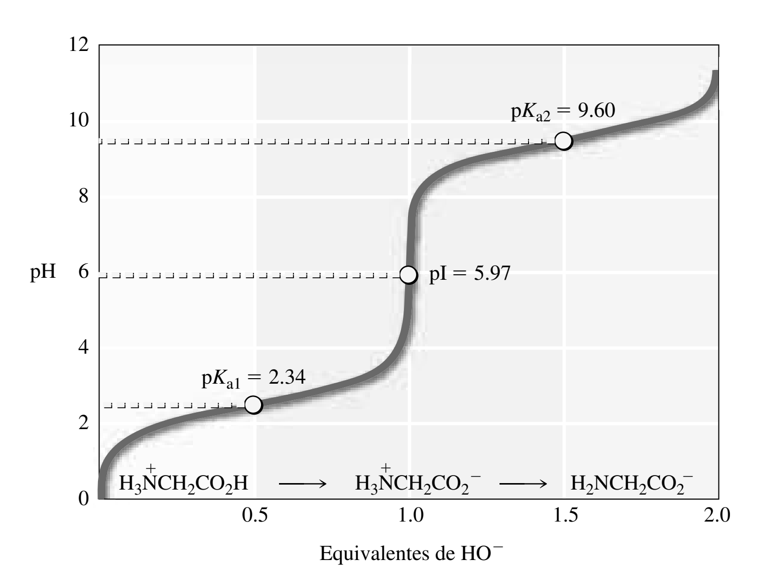


FIGURA 27.2 Curva de titulación de la glicina. A valores de pH menores que 2.34, la especie principal es $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$. A un pH = 2.34 [$H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$ = $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$]. Entre pH 2.34 y 9.60, $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$ es la especie principal. Su concentración es máxima en el punto isoeléctrico (pI = 5.97). A un pH = 9.60, [$H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$] = $NH_2\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$]. Arriba de pH = 9.60, $H_2NCH_2CO_2^-$ es la especie predominante.

TABLA 27.2 Propiedades ácido-base de aminoácidos con cadenas laterales neutras

Aminoácido	pK_{a1}*	pK_{a2}*	pI
Glicina	2.34	9.60	5.97
Alanina	2.34	9.69	6.00
Valina	2.32	9.62	5.96
Leucina	2.36	9.60	5.98
Isoleucina	2.36	9.60	6.02
Metionina	2.28	9.21	5.74
Prolina	1.99	10.60	6.30
Fenilalanina	1.83	9.13	5.48
Triptófano	2.83	9.39	5.89
Asparagina	2.02	8.80	5.41
Glutamina	2.17	9.13	5.65
Serina	2.21	9.15	5.68
Treonina	2.09	9.10	5.60
Tirosina	2.20	9.11	5.66

*En todos los casos el valor de pK_{a1} corresponde a la ionización del grupo carbonilo; pK_{a2} corresponde a la desprotonación del ion amonio.

$$H_3\overset{+}{N}CH_2C(=O)OH \underset{+H^+}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} H_3\overset{+}{N}CH_2C(=O)O^- \underset{+H^+}{\overset{-H^+}{\rightleftharpoons}} H_2NCH_2C(=O)O^-$$

Especies presentes en ácido fuerte — Ion dipolar — Especies presentes en base fuerte

Así, la glicina se caracteriza por tener dos valores de pK_a: el que corresponde al sitio más ácido se representa por pK_{a1}, y el correspondiente al sitio menos ácido se representa por pK_{a2}. En la tabla 27.2 se muestra una lista de los valores de pK_{a1} y pK_{a2} para los α-aminoácidos que tienen cadenas laterales neutras, que son los dos primeros grupos de aminoácidos de la tabla 27.1. En todos los casos, sus valores de pK_a se parecen a los de la glicina.

La tabla 27.2 incluye una columna llamada pI, que es el *punto isoeléctrico* del aminoácido. El **punto isoeléctrico**, llamado también **punto isoiónico**, es el pH en el cual el aminoácido no tiene carga neta. Es el pH al cual la concentración del ion dipolar es máxima. En un pH menor que pI, el aminoácido tiene carga positiva; a un pH mayor que pI, el aminoácido tiene carga negativa. Para los aminoácidos de la tabla 27.2, pI es el promedio de pK_{a1} y pK_{a2}, y está, de la neutralidad, un poco hacia el lado ácido.

Algunos aminoácidos tienen cadenas laterales que contienen grupos ácidos o básicos. Como se indica en la tabla 27.3, esos aminoácidos se caracterizan por tener tres valores de pK_a. El tercer valor de pK_a refleja la naturaleza de la cadena lateral. Los aminoácidos ácidos (aspártico y glutámico) tienen cadenas laterales ácidas; los aminoácidos básicos (lisina, arginina e histidina) tienen cadenas laterales básicas.

Los puntos isoeléctricos de los aminoácidos en la tabla 27.3 están a medio camino entre los valores de pK_a del ion dipolar y su ácido conjugado. Veamos dos ejemplos: el ácido aspártico y la lisina. El ácido aspártico tiene una cadena lateral ácida y un pI de 2.77. La lisina tiene una cadena lateral básica y un pI de 9.74.

Ácido aspártico:

$$HO_2CCH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2H \xrightleftharpoons{pK_{a1} = 1.88} HO_2CCH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^- \xrightleftharpoons{pK_a \text{ (cadena lateral)} = 3.65} {}^-O_2CCH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^- \xrightleftharpoons{pK_{a2} = 9.60} {}^-O_2CCH_2CH(NH_2)CO_2^-$$

Ácido conjugado del ion dipolar — Ion dipolar

TABLA 27.3 Propiedades ácido-base de aminoácidos con cadenas laterales ionizables

Aminoácido	pK_{a1}*	pK_{a2}	pK_a de la cadena lateral	pI
Ácido aspártico	1.88	9.60	3.65	2.77
Ácido glutámico	2.19	9.67	4.25	3.22
Lisina	2.18	8.95	10.53	9.74
Arginina	2.17	9.04	12.48	10.76
Histidina	1.82	9.17	6.00	7.59

*En todos los casos, el valor de pK_{a1} corresponde a la ionización del grupo carbonilo del $RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2H$, y p$K_{a2}$ a la ionización del ion amonio.

El pI del ácido aspártico es el promedio del valor de pK_{a1} (1.88) y el valor de pK_a de la cadena lateral (3.65), es decir, 2.77.

Lisina:

$$H_3\overset{+}{N}(CH_2)_4CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2H \underset{}{\overset{pK_{a1} = 2.18}{\rightleftharpoons}} H_3\overset{+}{N}(CH_2)_4CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^- \overset{pK_{a2} = 8.95}{\rightleftharpoons} H_3\overset{+}{N}(CH_2)_4CH(NH_2)CO_2^- \overset{pK_a \text{ (cadena lateral)} = 10.53}{\rightleftharpoons} H_2N(CH_2)_4CH(NH_2)CO_2^-$$

Ácido conjugado del ion dipolar — Ion dipolar

El pI de la lisina es el promedio del valor de pK_{a2} (8.95) y el valor de pK_a de la cadena lateral (10.53), o sea 9.74.

PROBLEMA 27.3

La cisteína tiene pK_{a1} = 1.96 y pK_{a2} = 10.28. El valor de pK_a de la ionización del grupo —SH de la cadena lateral es 8.18. ¿Cuál es el punto isoeléctrico de la cisteína?

PROBLEMA 27.4

A pH mayor que aproximadamente 10, la especie principal presente en una solución de tirosina tiene una carga neta de −2. Sugiera una estructura razonable para esta especie.

Los aminoácidos individuales difieren en sus propiedades ácido-base. Es importante en los péptidos y en las proteínas, donde las propiedades de la sustancia dependen de los aminoácidos que la componen, y en especial de la naturaleza de las cadenas laterales. También es importante en los análisis en que se separa una mezcla compleja de aminoácidos en sus componentes, aprovechando las diferencias de su poder para donar y aceptar protones.

27.4 SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS

Uno de los métodos más antiguos para sintetizar aminoácidos se originó en el siglo XIX, y no es más que una sustitución nucleofílica en la que el amoniaco reacciona con un ácido α-halocarboxílico.

$$CH_3CH(Br)CO_2H + 2NH_3 \xrightarrow{H_2O} CH_3CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^- + NH_4Br$$

Ácido 2-bromopropanoico — Amoniaco — Alanina (65 a 70%) — Bromuro de amonio

Electroforesis

La electroforesis es un método para separar y purificar, que depende del movimiento de partículas cargadas en un campo eléctrico. Se pueden presentar sus principios considerando el comportamiento electroforético de algunos aminoácidos representativos. El medio es una tira de acetato de celulosa, humedecida con una solución acuosa regulada a determinado pH. Los extremos opuestos de la tira se colocan en compartimientos separados que contienen el regulador, y cada compartimiento se conecta con una fuente de corriente eléctrica directa (figura 27.3*a*). Si la solución reguladora es más ácida que el punto isoeléctrico (pI) del aminoácido, éste tiene una carga positiva neta, y migra hacia el electrodo con carga negativa. Por el contrario, cuando el regulador es más básico que el pI del aminoácido, éste tiene una carga negativa neta y migra hacia el electrodo con carga positiva. Cuando el pH del regulador corresponde al pI, el aminoácido no tiene carga neta, y no migra.

Así, si una mezcla que contiene alanina, ácido aspártico y lisina se somete a la electroforesis en un regulador que coincida con el punto isoeléctrico de la alanina (pH 6.0), el ácido aspártico (pI = 2.8) migra hacia el electrodo positivo, la alanina permanece en el origen y la lisina (pI = 9.7) migra hacia el electrodo negativo (figura 27.3*b*).

$^{-}O_2CCH_2CHCO_2^{-}$ (con $^{+}NH_3$)	$CH_3CHCO_2^{-}$ (con $^{+}NH_3$)	$H_3\overset{+}{N}(CH_2)_4CHCO_2^{-}$ (con $^{+}NH_3$)
Ácido aspártico (−1 ion)	Alanina (neutra)	Lisina (+1 ion)

La electroforesis se usa principalmente para analizar mezclas de péptidos y proteínas, más que aminoácidos individuales, pero se aplican los mismos principios. Como los péptidos y las proteínas contienen distintas cantidades de aminoácidos, y como sus cadenas laterales son distintas, dos péptidos tendrán propiedades ácido-base ligeramente distintas, y cargas netas ligeramente distintas a determinado pH. Así, sus movilidades en un campo eléctrico serán diferentes, y se podrá usar la electroforesis para separarlos. El medio que se usa para separar a los péptidos y proteínas es, en el caso típico, un gel de poliacrilamida,

(*continúa*)

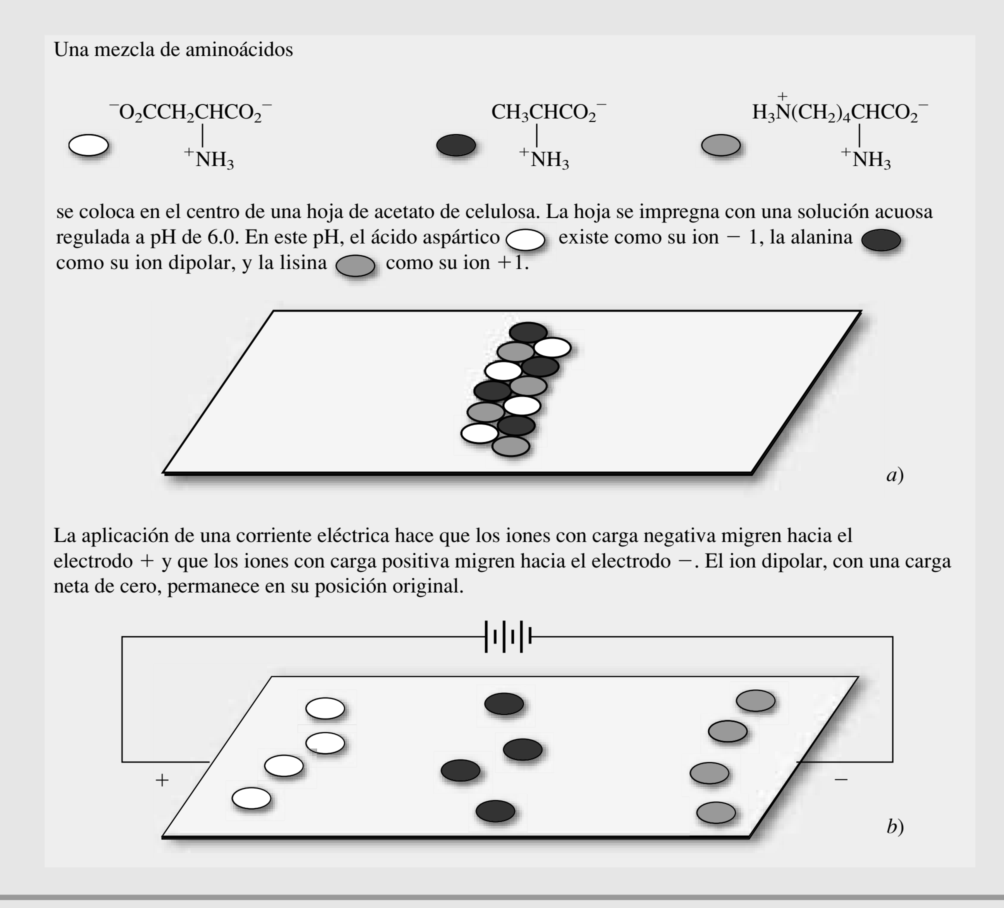


FIGURA 27.3 Aplicación de la electroforesis para separar ácido aspártico, alanina y lisina, según su tipo de carga, a un pH igual al punto isoeléctrico (pI) de la alanina.

(*continuación*)
en el que se origina la **electroforesis en gel**, nombre de esta técnica.

Un segundo factor que gobierna la rapidez de migración durante la electroforesis es el tamaño (longitud y forma) del péptido o la proteína. Las moléculas más grandes se mueven con más lentitud que las pequeñas. En la práctica normal, el experimento se modifica para aprovechar las diferencias de tamaño más que las diferencias de carga neta, en especial en la **electroforesis en gel y SDS** de las proteínas. Más o menos se agrega 1.5 g del detergente *docecilsulfato de sodio* (SDS, de *sodium dodecyl sulfate*, página 813) por gramo de proteína, al regulador acuoso. El SDS se une a la proteína y hace que se desdoble, de tal modo que queda aproximadamente en forma alargada, con los grupos $CH_3(CH_2)_{10}CH_2$— del SDS asociados con las partes lipofílicas (hidrofóbicas) de la proteína. Los grupos sulfato, con carga negativa, están expuestos al agua. Las moléculas de SDS que acarrean aseguran que todas las moléculas de proteína tengan carga negativa, y migren hacia el electrodo positivo. Además, todas las proteínas de la mezcla tienen ahora formas parecidas, y tienden a viajar con velocidades proporcionales a la longitud de su cadena. Así, cuando se prepara, la electroforesis en gel y SDS permite separar las proteínas de una mezcla de acuerdo con sus pesos moleculares. En análisis, se usa para estimar el peso molecular de una proteína, comparando su movilidad electroforética con la de proteínas de peso molecular conocido.

Más adelante, en el capítulo 28, se verá cómo la electroforesis en gel se usa en la química de los ácidos nucleicos.

El α-haloácido se prepara, en general, con la reacción de Hell-Volhard-Zelinzky (vea la sección 19.16).

PROBLEMA 27.5

Describa los pasos de una síntesis de valina a partir de ácido 3-metilbutanoico.

En la **síntesis de Strecker**, un aldehído se convierte en un α-aminoácido con un átomo de carbono más, mediante un procedimiento en dos etapas, en el que un α-aminonitrilo es un intermediario. El α-aminonitrilo se obtiene por la reacción del aldehído con amoniaco o con una sal de amonio y una fuente de iones cianuro. Para formar una función ácido carboxílico, la hidrólisis del grupo nitrilo completa la síntesis.

Adolf Strecker, de la Universidad de Würzburg (Alemania) describió la síntesis de la alanina en una publicación de 1850.

$$\underset{\text{Acetaldehído}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}H} \xrightarrow[NaCN]{NH_4Cl} \underset{\text{2-Aminopropanonitrilo}}{CH_3\underset{NH_2}{\underset{|}{C}}HC{\equiv}N} \xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ H_2O,\ HCl,\ calor} \underset{\text{Alanina (52 a 60\%)}}{CH_3\underset{\overset{+}{N}H_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^-}$$

PROBLEMA 27.6

Describa los pasos para la preparación de la valina, con la síntesis de Strecker.

El método que más se usa en el laboratorio para sintetizar los α-aminoácidos es una modificación de la síntesis del éster malónico (sección 21.8). El reactivo clave es el *acetamidomalonato de dietilo*, derivado del éster malónico que ya tiene el sustituyente crítico de nitrógeno en su lugar, en el átomo de carbono α. La cadena lateral se introduce alquilando el acetoamidomalonato de dietilo de la misma forma que se alquila el malonato de dietilo mismo.

$$\underset{\text{Acetamidomalonato de dietilo}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CO_2CH_2CH_3)_2} \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaOCH_2CH_3} \underset{\text{Sal de sodio del acetamidomalonato de dietilo}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\ddot{C}^-(CO_2CH_2CH_3)_2\ Na^+} \xrightarrow{C_6H_5CH_2Cl} \underset{\text{Acetamidobencilmalonato de dietilo (90\%)}}{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2C_6H_5}{\underset{|}{C}}(CO_2CH_2CH_3)_2}$$

El grupo acetilo del nitrógeno se elimina por hidrólisis, y se convierten las dos funciones éster en grupos carboxilo. Se llega al producto que se desea por descarboxilación.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2C_6H_5}{\underset{|}{C}}(CO_2CH_2CH_3)_2 \xrightarrow[H_2O,\ calor]{HBr} H_3\overset{+}{N}\underset{CH_2C_6H_5}{\underset{|}{C}}(CO_2H)_2 \xrightarrow[-CO_2]{calor} C_6H_5CH_2\underset{\overset{+}{N}H_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^-$$

Acetamidobencilmalonato de dietilo — (no se aísla) — Fenilalanina (65%)

PROBLEMA 27.7

Describa los pasos de la síntesis de valina a partir del acetamidomalonato de dietilo. El rendimiento general de valina por este método se reporta muy bajo en las publicaciones (31%). ¿Puede usted dar una razón de por qué esta síntesis no es muy eficiente?

Los α-aminoácidos preparados por los métodos sintéticos que se acaban de describir, son racémicos; a menos que se incluya un paso de resolución, que se usen reactivos enantioméricamente enriquecidos, o que la reacción se modifique para ser enantioselectiva. Se han logrado muchos avances en la última de estas técnicas, y los químicos no sólo pueden preparar los L-aminoácidos, sino también sus enantiómeros D, mucho más raros. Ya se ha visto un ejemplo de este método en la síntesis del fármaco L-dopa por hidrogenación enantioselectiva, que se usa contra el mal de Parkinson (sección 14.15). En fecha reciente, se ha desarrollado una variación de la síntesis de Strecker, donde se usa un catalizador quiral, con la que se obtienen α-aminoácidos con más de 99% de enantioselectividad.

27.5 REACCIONES DE LOS AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos tienen las reacciones características de sus grupos funcionales amino y ácido carboxílico. Una reacción típica del grupo amino es la acilación.

$$H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^- + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2H + CH_3CO_2H$$

Glicina — Anhídrido acético — *N*-Acetilglicina (89 a 92%) — Ácido acético

La formación de ésteres es una reacción típica del grupo carboxilo.

$$CH_3\underset{\overset{+}{N}H_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^- + CH_3CH_2OH \xrightarrow{HCl} CH_3\underset{\overset{+}{N}H_3}{\underset{|}{C}}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3\ Cl^-$$

Alanina — Etanol — Clorhidrato del éster etílico de la alanina (90 a 95%)

Se puede detectar la presencia de aminoácidos por la formación de un color púrpura al tratarlos con *ninhidrina*. El mismo compuesto causante del color púrpura se forma con todos los aminoácidos en los que el grupo α-amino es primario.

La ninhidrina se usa para detectar huellas digitales.

$$2\ \text{Ninhidrina} + H_3\overset{+}{N}\underset{R}{\underset{|}{C}}HCO_2^- + HO^- \longrightarrow \text{Colorante violeta} + \boxed{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \quad CO_2 \quad 4H_2O}$$

Ninhidrina — Colorante violeta (púrpura de Ruhemann) — (Se forma, pero normalmente no se aísla)

La prolina, donde el grupo α-amino es secundario, produce un compuesto anaranjado al reaccionar con la ninhidrina.

PROBLEMA 27.8

Sugiera un mecanismo razonable de la reacción de un α-aminoácido con la ninhidrina.

27.6 ALGUNAS REACCIONES BIOQUÍMICAS DE LOS AMINOÁCIDOS

El hecho de darle atención a los 20 (o 21 o 22) aminoácidos que codifica el ADN indica la importancia que tiene la biosíntesis de las proteínas como reacción de los aminoácidos. Además de servir como bloques de construcción para las proteínas, los aminoácidos intervienen en muchos otros procesos bioquímicos. Almacenan energía, si bien en forma menos eficiente que los carbohidratos y los lípidos, y son materias primas en la biosíntesis de otros aminoácidos, aminas, alcaloides y neurotransmisores.

Muchas de las reacciones bioquímicas de los aminoácidos requieren de *5′-fosfato de piridoxal* (PLP), un componente de la vitamina B_6, como coenzima. Antes de actuar sobre un aminoácido, el PLP usa su función aldehído para formar una imina, con el grupo amino de una cadena de lisina en una proteína.

H O C $^{-}O_3POCH_2$ OH N CH_3 + $H_3\overset{+}{N}$—Enzima ⟶ H N—Enzima C $^{-}O_3POCH_2$ OH N CH_3 + H_2O

Fosfato de piridoxal (PLP) Enzima PLP unido a enzima Agua

La reacción del PLP, unido a la enzima, con un aminoácido, une al aminoácido y al PLP con un nuevo enlace de imina.

H N—Enzima C $^{-}O_3POCH_2$ OH N CH_3 + $RCHCO_2^-$ $^{+}NH_3$ ⟶ $RCHCO_2^-$ H N C $^{-}O_3POCH_2$ OH N CH_3 + $H_3\overset{+}{N}$—Enzima

PLP unido a enzima Aminoácido Imina Enzima

El anillo de piridina del PLP, en especial cuando se protona, facilita varias clases de reacciones en el carbono α del aminoácido, funcionando como grupo que retira electrones. Una de las reacciones es la descarboxilación.

$RCHCO_2^-$ ($^{+}NH_3$) $\xrightarrow[\text{aminoácido descarboxilasa}]{\text{fosfato de piridoxal}}$ RCH_2NH_2 + CO_2

Aminoácido Amina Dióxido de carbono

En el mecanismo 27.1 se describe la descarboxilación y se muestra la función que realiza la coenzima.

Muchas aminas bioactivas se forman por descarboxilación de aminoácidos ayudada por PLP. Por ejemplo, la descarboxilación de la histidina forma la histamina, un eficaz vasodilata-

MECANISMO 27.1 Descarboxilación de un α-aminoácido mediada por 5'-fosfato de piridoxal

Reacción general:

$$\underset{\text{Aminoácido}}{\underset{\overset{|}{^+NH_3}}{RCHCO_2^-}} \xrightarrow[\text{aminoácido descarboxilasa}]{\text{5'-fosfato de piridoxal}} \underset{\text{Amina}}{RCH_2NH_2} + \underset{\text{Dióxido de carbono}}{CO_2}$$

Mecanismo: Cada etapa es catalizada por enzimas, y puede abarcar más de un paso elemental.

Etapa 1: El aminoácido reacciona con el 5'-fosfato de piridoxal (PLP) unido a la enzima. Se forma un enlace imina (C═N) entre el aminoácido y el PLP, y la enzima es desplazada.

PLP unido a enzima + Aminoácido ⟶ Imina + Enzima

Etapa 2: Cuando se protona el anillo de piridina en el nitrógeno, se vuelve un grupo que retira electrones con fuerza y la descarboxilación se facilita por la neutralización de la carga.

Imina ⟶ Imina descarboxilada + Dióxido de carbono

(*continúa*)

dor que existe normalmente en los tejidos, y que se forma en cantidades excesivas bajo condiciones de efecto traumático.

Histidina $\xrightarrow[\text{aminoácido descarboxilasa}]{\text{5'-fosfato de piridoxal}}$ Histamina + Dióxido de carbono

MECANISMO 27.1 Descarboxilación de un α-aminoácido mediada por 5'-fosfato de piridoxal (*continuación*)

Etapa 3: La transferencia de protón al carbono α, y la sustracción de un protón del nitrógeno de la piridina, causan la rearomatización del anillo de piridina.

Imina descarboxilada

Imina enlazada a PLP

Etapa 4: La reacción de la imina enlazada con PLP, con la enzima, libera la amina y regenera la coenzima enlazada con la enzima.

Imina enlazada a PLP

Enzima

PLP enlazado a enzima

Amina

La histamina causa muchos de los síntomas asociados con la fiebre del heno y otras alergias. Un antihistamínico alivia estos síntomas al bloquear la acción de la histamina.

PROBLEMA 27.9

Uno de los aminoácidos de la tabla 27.1 es el precursor biológico del ácido γ-aminobutírico (ácido 4-aminobutanoico) que se forma por una reacción de descarboxilación. ¿Cuál aminoácido es?

Vea en la edición de febrero de 1988 del *Journal of Chemical Education* (pp. 108-111) un repaso de los neurotransmisores.

Un grupo de sustancias llamadas **neurotransmisores**, sustancias que portan mensajes pasando de una neurona a otra por una sinapsis, influyen en la química del cerebro y del sistema nervioso central. Varios de esos neurotransmisores se originan en la L-tirosina, por modificación estructural y descarboxilación, como se describe en la figura 27.4.

También el 5′-fosfato de piridoxal es una coenzima para la racemización de los aminoácidos. La reacción clave es la sustracción de un protón del carbono α de la imina del aminoácido del PLP. Este paso convierte al carbono α, que es un centro de quiralidad, de sp^3 en sp^2.

Tirosina → 3,4-Dihidroxifenilalanina (L-Dopa) → Dopamina → Norepinefrina (Noradrenalina) → Epinefrina (Adrenalina)

FIGURA 27.4 La tirosina es el precursor en la biosíntesis de varios neurotransmisores. Cada transformación es catalizada por enzimas.

PLP imina de L-alanina ⇌ Intermediario aquiral ⇌ PLP imina de D-alanina

La transferencia de un protón al carbono de la imina, en el intermediario aquiral, forma cantidades iguales de los dos enantiómeros de la imina del PLP. La ecuación ilustra la racemización de la L-alanina, que es catalizada por la *alanina racemasa*, una enzima dependiente del PLP. Como la D-alanina es un componente esencial de las paredes de las células bacterianas, hay mucho interés en el diseño de inhibidores de alanina racemasa, que pueden ser fármacos antibacterianos potenciales.

Además de la descarboxilación y la racemización de los aminoácidos, el PLP es una coenzima para la **transaminación**, la transferencia de un grupo amino de un compuesto a otro. Las enzimas que catalizan transaminaciones se llaman *aminotransferasas* o *transaminasas*. En muchas transaminaciones interfieren dos compuestos: el ácido α-cetoglutárico y el ácido L-glutámico.

$$RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^- + {}^-O_2CCH_2CH_2C(=O)CO_2^- \xrightarrow[\text{aminotransferasa}]{\text{5'-fosfato de piridoxal}} RC(=O)CO_2^- + {}^-O_2CCH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^-$$

Aminoácido, Ácido α-cetoglutárico, α-Cetoácido, Ácido L-glutámico

La reacción indicada, escrita en dirección de avance, ilustra una propiedad del metabolismo de los aminoácidos: la descomposición de los aminoácidos y el uso de sus unidades estructurales para otros fines. Escrita en dirección inversa, ilustra una ruta biosintética a los aminoácidos. Por ejemplo, la L-alanina no es un aminoácido esencial, porque nuestro cuerpo tiene la capacidad de biosintetizarla. Una ruta biosintética hacia la L-alanina es la transaminación del ácido pirúvico.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^- + {}^-O_2CCH_2CH_2\underset{{}^+NH_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^- \xrightarrow[\text{aminotransferasa}]{\text{5'-fosfato de piridoxal}} CH_3\underset{{}^+NH_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^- + {}^-O_2CCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^-$$

Ácido pirúvico — Ácido L-glutámico — L-Alanina — Ácido α-cetoglutárico

Aunque la ecuación muestra una sola transaminación, en realidad el mecanismo implica dos. En la primera, el grupo amino del ácido L-glutámico se transfiere a la coenzima PLP para formar el 5′-fosfato de piridoxamina (PMP).

$$\text{PLP} + {}^-O_2CCH_2CH_2\underset{{}^+NH_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^- \xrightarrow{\text{aminotransferasa}} \text{PMP} + {}^-O_2CCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^-$$

PLP — Ácido L-glutámico — PMP — Ácido α-cetoglutárico

En la segunda, el mismo grupo amino se transfiere del PMP al ácido pirúvico.

$$\text{PMP} + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2^- \xrightarrow{\text{aminotransferasa}} \text{PLP} + CH_3\underset{{}^+NH_3}{\underset{|}{C}}HCO_2^-$$

PMP — Ácido pirúvico — PLP — L-Alanina

Cada reacción se puede comprender a la luz de lo que ya se ha visto acerca de la forma en que el PLP funciona como coenzima. El mecanismo 27.2 describe la primera transaminación. La segunda es análoga a la primera, pero seguida en orden inverso.

PROBLEMA 27.10

El ácido α-cetoglutárico sufre una reacción de transaminación con ácido L-aspártico (vea la tabla 27.1), que lo convierte en un compuesto llamado ácido oxaloacético. ¿Cuál es la estructura del ácido oxaloacético?

La formación del enlace peptídico y la transaminación son las reacciones más generales de los aminoácidos esenciales; pero los aminoácidos individuales participan con frecuencia en reacciones de alcance más limitado. Una de las rutas de biosíntesis de la L-tirosina es la oxidación de la L-fenilalanina. Se forma un *óxido de areno* como intermediario (sección 24.7).

$$C_6H_5-CH_2\underset{\overset{+}{NH_3}}{\underset{|}{C}}HCO_2^- \xrightarrow[\text{enzima}]{O_2} \text{(óxido de areno)}-CH_2\underset{\overset{+}{NH_3}}{\underset{|}{C}}HCO_2^- \xrightarrow{\text{enzima}} HO-C_6H_4-CH_2\underset{\overset{+}{NH_3}}{\underset{|}{C}}HCO_2^-$$

L-Fenilalanina — Óxido de areno intermediario — L-Tirosina

MECANISMO 27.2 Transaminación. Biosíntesis de L-alanina a partir de ácido L-glutámico y ácido pirúvico

Reacción general:

$$^{-}O_2CCH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^{-} + CH_3C(=O)CO_2^{-} \xrightarrow[\text{5'-Fosfato de piridoxal}]{\text{Glutamato-alanina aminotransferasa}} {}^{-}O_2CCH_2CH_2C(=O)CO_2^{-} + CH_3CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^{-}$$

Ácido L-glutámico — Ácido pirúvico — Ácido α-cetoglutárico — L-Alanina

Mecanismo: Cada etapa puede comprender más de un paso elemental. Cada reacción es catalizada por enzimas. Las etapas 1 a 4 muestran la transferencia del grupo amino del ácido L-glutámico a 5'-fosfato de piridoxal, para formar ácido α-cetoglutárico y 5'-fosfato de piridoxamina (PMP). El PMP reacciona con ácido pirúvico para formar una imina, que entonces sigue etapas análogas a 1 a 4, pero en orden inverso, para llegar a L-alanina y PLP. Esas etapas se resumen como etapa 5.

Etapa 1: El ácido L-glutámico forma un enlace imina con la coenzima PLP, por reacción con la imina que se forma entre el PLP y la enzima.

$$\text{PLP–CH=N–Enzima} + {}^{-}O_2CCH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^{-} \longrightarrow \text{PLP–CH=N–CH(CO}_2^{-})CH_2CH_2CO_2^{-} + H_3\overset{+}{N}\text{–Enzima}$$

PLP enlazado a enzima — Ácido L-glutámico — Imina del ácido glutámico-PLP — Enzima

Etapa 2: El efecto de retirar electrones, del anillo de piridinio, estabiliza la base conjugada formada por sustracción de un protón del carbono α en la imina.

$$\text{Imina del ácido glutámico-PLP (N}^{+}\text{–H)} \xrightarrow{:\text{base}} {}^{-}O_2CCH_2CH_2\overset{-}{C}(CO_2^{-})\text{–N=CH–(piridinio)} \longleftrightarrow {}^{-}O_2CCH_2CH_2C(CO_2^{-})\text{=N–CH=(piridina, }\ddot{N}\text{–H)}$$

Imina del ácido glutámico-PLP — Base conjugada de la imina de ácido glutámico-PLP

(continúa)

Algunas personas carecen de la enzima *fenilalanina hidroxilasa*, necesaria para esta conversión, y toda la L-fenilalanina que de ordinario se convertiría en L-tirosina, se convierte en ácido fenilpirúvico, por transaminación.

$$C_6H_5CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^{-} \xrightarrow{\text{enzimas}} C_6H_5CH_2C(=O)CO_2H$$

L-Fenilalanina — Ácido fenilpirúvico

MECANISMO 27.2 Transaminación. Biosíntesis de L-alanina a partir de ácido L-glutámico y ácido pirúvico (*continuación*)

Etapa 3: La aromaticidad del anillo de piridina se restaura por reorganización de electrones y protonación del carbono, y se convierte una imina PLP en una imina PMP.

$$^{-}O_2CCH_2CH_2C(=N\text{-}CH=\ldots)CO_2^{-} \xrightarrow{\text{H—ácido}} \ldots$$

Base conjugada de la imina del ácido glutámico-PLP → PMP imina del ácido α-cetoglutárico

Etapa 4: La ruptura de la imina PMP, que aquí se muestra como una hidrólisis, forma piridoxamina y ácido α-cetoglutárico.

$$\text{PMP imina del ácido α-cetoglutárico} \xrightarrow{H_2O} \text{PMP} + {}^{-}O_2CCH_2CH_2CCO_2^{-}$$

PMP imina del ácido α-cetoglutárico — PMP — Ácido α-cetoglutárico

Etapa 5: La formación de la imina a partir de PMP y ácido pirúvico prepara la conversión de ácido pirúvico en L-alanina.

$$\text{PMP} \xrightarrow{CH_3CCO_2^{-}} \text{PMP imina del ácido pirúvico} \longrightarrow \text{PLP imina de L-alanina} \longrightarrow CH_3CHCO_2^{-}\ (^{+}NH_3)$$

PMP — PMP imina del ácido pirúvico — PLP imina de L-alanina — L-Alanina

Los alimentos endulzados con aspartame (vea el ensayo ¡Qué dulce!, cap. 25) contienen una advertencia acerca de la PKU. ¿Sabe usted por qué?

Demasiado ácido fenilpirúvico provoca la *fenilcetonuria* (enfermedad PKU), que puede llevar al retardo mental durante el crecimiento. Por rutina, a los bebés se les hace la prueba de la enfermedad PKU a los pocos días de nacidos. Esta enfermedad no puede curarse, pero se controla restringiendo la ingestión de alimentos que son ricos en L-fenilalanina, como la carne.

27.7 PÉPTIDOS

Una reacción bioquímica clave de los aminoácidos es su conversión en péptidos, polipéptidos y proteínas. En todas estas sustancias, los aminoácidos están enlazados entre sí por enlaces amida.

El enlace amida entre el grupo amino de un aminoácido y el carboxilo de otro se llama **enlace peptídico**. La alanilglicina es un dipéptido representativo.

Aminoácido N-terminal $H_3\overset{+}{N}CH(CH_3)C(=O)—NHCH_2CO_2^-$ Aminoácido C-terminal

Alanilglicina
(Ala-Gli o AG)

Se entiende que los α-aminoácidos se presentan como los estereoisómeros L, a menos que se indique otra cosa. La notación L se muestra en forma explícita cuando está presente un aminoácido D, y un aminoácido racémico se identifica con las letras DL.

Por convenio, las estructuras de los péptidos se escriben de modo que el grupo amino (como $H_3\overset{+}{N}$— o H_2N—) está a la izquierda, y el grupo carboxilo (como CO_2^- o como CO_2H) está a la derecha. Los extremos izquierdo y derecho del péptido se llaman **N terminal** (o amino terminal) y **C terminal** (o carboxilo terminal), respectivamente. La alanina es el aminoácido N-terminal en la alanilglicina; la glicina, el aminoácido C-terminal. Se nombra un dipéptido como derivado de acilo del aminoácido C-terminal. Al orden preciso del enlace en un péptido se le llama **secuencia** de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos se especifica con facilidad usando las abreviaturas de aminoácidos con sus tres letras correspondientes, unidas por guiones. También se pueden usar las abreviaturas de una letra. Los aminoácidos individuales componentes de los péptidos se llaman con frecuencia **residuos** de aminoácidos.

PROBLEMA 27.11

Escriba fórmulas que muestren la construcción de cada uno de los dipéptidos siguientes. Vuelva a escribir cada secuencia usando abreviaturas de aminoácidos con una letra.

a) Gli-Ala
b) Ala-Fen
c) Fen-Ala
d) Gli-Glu
e) Lis-Gli
f) D-Ala-D-Ala

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) Gli-Ala es isómero constitucional de Ala-Gli. La glicina es el aminoácido N-terminal en la Gli-Ala; la alanina es el aminoácido C-terminal.

Aminoácido N-terminal $H_3\overset{+}{N}CH_2C(=O)—NHCH(CH_3)CO_2^-$ Aminoácido C-terminal

Glicilalanina (GA)

En la figura 27.5 se muestra la estructura de la Ala-Gli determinada por cristalografía con rayos X. Una propiedad importante es la geometría plana del enlace peptídico, y la conformación más estable con respecto a este enlace tiene los dos átomos de carbono α anti entre sí.

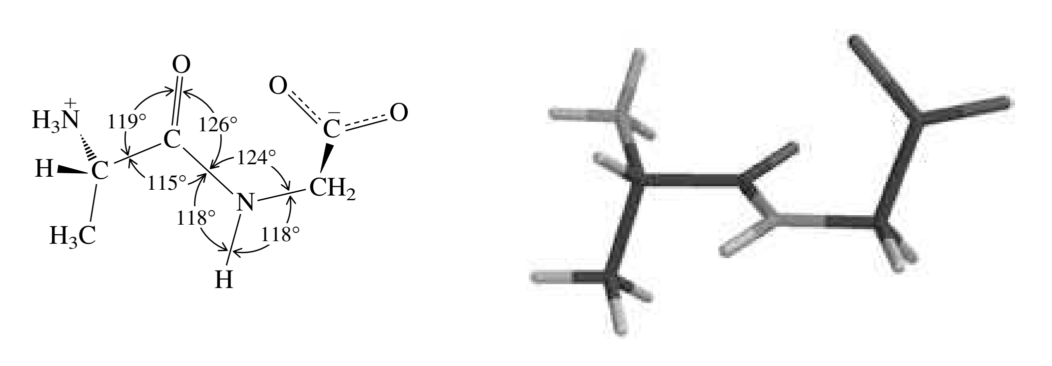


FIGURA 27.5 Características estructurales del dipéptido L-alanilglicina, determinadas por cristalografía por rayos X. Todos los enlaces peptídicos están en el mismo plano, y los dos carbonos α son anti entre sí.

La rotación respecto al enlace amida es lenta, porque la deslocalización del par de electrones no compartidos del nitrógeno con el grupo carbonilo comunica un carácter parcial de enlace doble a la unión carbono-nitrógeno.

Además de su geometría plana, el enlace amida afecta la estructura de los péptidos en otra forma importante. Las unidades N—H y C═O podrían formar puentes de hidrógeno con otros enlaces peptídicos, tanto en la misma cadena como en otras adyacentes.

Como es la única amina secundaria entre los aminoácidos esenciales, la L-prolina es una excepción, porque sus amidas no tienen enlace N—H.

este nitrógeno no tiene H enlazado con él

Esta propiedad estructural de la L-prolina afecta la forma tridimensional de los péptidos que la contienen, porque limita el número de oportunidades de formación de puentes de hidrógeno.

PROBLEMA 27.12

Amplíe su respuesta al problema 27.11, mostrando la fórmula estructural de cada dipéptido de modo que se vea la estereoquímica en el átomo de carbono α.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) La glicina es aquiral, por lo que Gli-Ala sólo tiene un centro de quiralidad, el átomo de carbono α del residuo de L-alanina. Cuando la cadena de carbonos se dibuja extendida, en forma de zigzag, y la alanina es el C-terminal, su estructura es la siguiente:

Gli-Ala (GA)

Las estructuras de los péptidos superiores son extensiones de las características estructurales de los dipéptidos. La figura 27.6 muestra la fórmula estructural y la secuencia de aminoácidos de la *leucina encefalina*, un pentapéptido natural. Las encefalinas son componentes pentapeptídicos de las **endorfinas**, polipéptidos del cerebro, que actúan como analgésicos propios del organismo. Una segunda sustancia, la *metionina encefalina*, también existe en las endorfinas. La metionina encefalina es, aproximadamente, 20 veces más potente que la leucina encefalina. Se diferencia de ella sólo en que tiene metionina en lugar de leucina como aminoácido C-terminal.

PROBLEMA 27.13

¿Cuál es la secuencia de aminoácidos (con abreviaturas de tres letras) de la metionina encefalina? Indíquela también usando abreviaturas de una letra.

Se conocen péptidos con estructuras un poco distintas de las que se han descrito hasta ahora. Una de esas estructuras se puede observar en el nonapéptido *oxitocina*, que se muestra en la figura 27.7. Es una hormona secretada por la glándula pituitaria, que estimula la contracción uterina durante el parto. Más que terminar en un grupo carboxilo, el residuo C-terminal

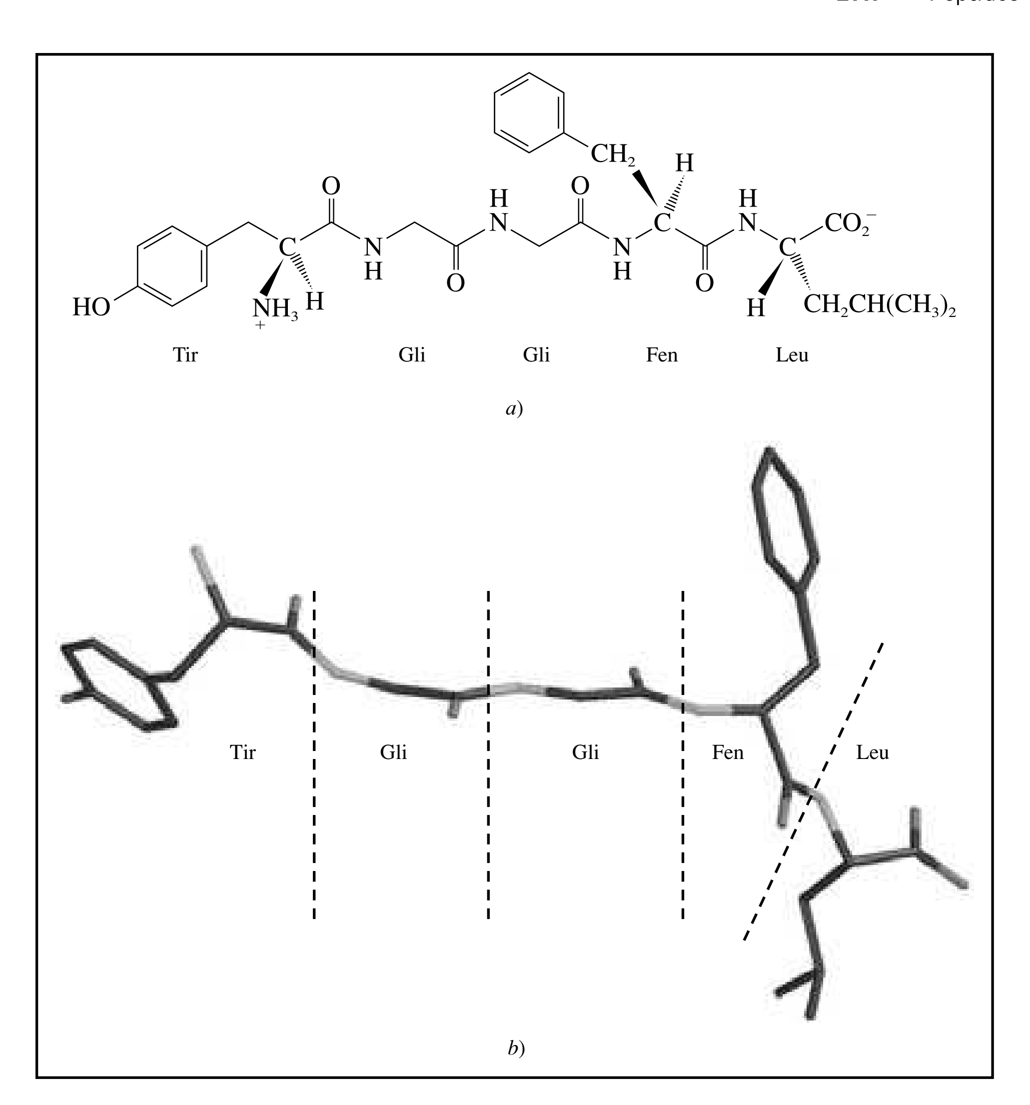


FIGURA 27.6 La estructura del pentapéptido leucina encefalina aparece como *a*) un dibujo estructural y *b*) un modelo molecular. La forma del modelo molecular fue determinada por cristalografía por rayos X. Se han omitido los hidrógenos para hacer más clara la exposición.

FIGURA 27.7 Estructura de la oxitocina, un nonapéptido que contiene un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína. Una de esas cisteínas es el aminoácido N-terminal; el aminoácido C-terminal es la amida de la glicina. No hay grupos carboxilo libres en la molécula; todos están en forma de amidas.

glicina, en la oxitocina, se ha modificado de modo que existe en forma de la amida correspondiente. Dos unidades de cisteína, una de ellas el aminoácido N-terminal, están unidas por el enlace azufre-azufre de una unidad cíclica de disulfuro, formando un anillo grande. Es una modificación estructural común en polipéptidos y proteínas que contienen residuos de cisteína. Proporciona un enlace covalente entre regiones de la cadena de péptidos que pueden ser residuos de aminoácidos alejados entre sí.

Recuerde, de la sección 15.13, que los compuestos del tipo RSH se oxidan con facilidad a RSSR.

27.8 INTRODUCCIÓN A LA DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS PÉPTIDOS

Hay varios niveles de estructura de los péptidos. La **estructura primaria** es la secuencia de aminoácidos más todos los enlaces disulfuro. Con los 20 aminoácidos de la tabla 27.1 como bloques estrucuturales, es posible tener 20^2 dipéptidos, 20^3 tripéptidos, 20^4 tetrapéptidos, etc. Dado un péptido de estructura desconocida, ¿cómo se determina su secuencia de aminoácidos?

Se describirá cómo determinar la estructura de los péptidos haciendo primero la reseña de uno de los grandes logros de la bioquímica, la determinación de la secuencia de aminoácidos en la insulina, llevado a cabo por Frederick Sanger, de la Universidad de Cambridge, en Inglaterra. Sanger obtuvo el premio Nobel de Química en 1958 por este trabajo, que comenzó en 1944 y terminó 10 años después. Los métodos que usaron él y sus colaboradores, naturalmente, se han actualizado, pero la estrategia general no ha cambiado mucho. Se usará el trabajo de Sanger con la insulina, como guía en la estrategia, y a continuación se mostrará cómo se han originado en él los métodos actuales de secuenciar las proteínas.

Sanger compartió un segundo premio Nobel en 1980, por idear métodos para secuenciar ácidos nucleicos. La estrategia de Sanger en ese campo se describirá en la sección 28.14.

Se puede decir que la estrategia de Sanger es la siguiente:

1. Determinar qué aminoácidos hay, y sus relaciones molares.
2. Romper el péptido en fragmentos menores, separar esos fragmentos y determinar la composición de los fragmentos en aminoácidos.
3. Identificar el aminoácido N-terminal y el C-terminal en el péptido original y en cada fragmento.
4. Organizar la información para que las secuencias de aminoácidos en los fragmentos pequeños se puedan traslapar para revelar la secuencia completa.

27.9 ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS

La química para el análisis de aminoácidos comienza con la hidrólisis de los enlaces amida, catalizada por ácidos. El péptido se hidroliza calentándolo en ácido clorhídrico 6 M durante 24 h, aproximadamente, para producir una solución que contiene todos los aminoácidos. El análisis de la mezcla, respecto a sus componentes y sus cantidades relativas, se hace en forma típica con métodos cromatográficos. Esos métodos se originan en el trabajo de Stanford Moore y William H. Stein de la Rockefeller University, quienes desarrollaron técnicas automatizadas para separar e identificar los aminoácidos por cromatografía de intercambio iónico.

Moore y Stein compartieron el premio Nobel de Química en 1972.

En sus estudios originales, Moore y Stein llevaron a un pH de 2 y a un volumen de 5 ml la solución de la hidrólisis ácida de 0.005 g de proteína, y la colocaron en una columna de intercambio iónico, que separa a los aminoácidos principalmente, aunque no en forma exclusiva, según sus propiedades ácido-base. Los aminoácidos básicos se retienen más en la resina de intercambio iónico, los aminoácidos ácidos se retienen menos. Al salir los aminoácidos de la columna se mezclan con ninhidrina y el color de la ninhidrina se vigila electrónicamente. Los aminoácidos se identifican comparando su comportamiento cromatográfico con el de aminoácidos conocidos, y sus cantidades relativas con áreas de máximos son registradas en una gráfica de papel. Los métodos actuales son variaciones de este método, pero con grandes mejoras que reducen tanto la cantidad de proteína necesaria como el tiempo requerido.

La cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (HPLC, de *high-performance liquid chromatography*) ha sustituido a la cromatografía de intercambio iónico, y su mayor poder de

separación ha reducido el tiempo necesario en el análisis. Se tienen columnas de HPLC más selectivas para distintas clases de aminoácidos. En algunas columnas los materiales más polares se retienen con más fuerza, y en otras, son los menos polares los que se retienen. Para detectar e identificar los aminoácidos se usan marcadores fluorescentes en lugar de ninhidrina. Antes de colocarlos en la columna, o después de pasarlos por ella, se deja que los aminoácidos reaccionen con una sustancia que contiene un grupo, por ejemplo, un anillo de naftaleno, que es fluorescente. La fluorescencia es suficientemente intensa como para que los analizadores modernos puedan detectar a los aminoácidos en 10^{-5} a 10^{-7} g de péptido.

Fluorescencia es la emisión de radiación por una sustancia, después de haber absorbido radiación de mayor frecuencia.

PROBLEMA 27.14

El análisis de aminoácidos de cierto tetrapéptido dio como resultado alanina, glicina, fenilalanina y valina, en cantidades equimolares. ¿Cuáles son las secuencias de aminoácidos que puede haber para este tetrapéptido?

27.10 HIDRÓLISIS PARCIAL DE LOS PÉPTIDOS

Mientras que la hidrólisis de péptidos catalizada por ácidos rompe en forma indiscriminada los enlaces amida, terminando por romperlos todos, la hidrólisis enzimática es mucho más selectiva, y es el método que se usa para romper un péptido en fragmentos menores.

Las enzimas que catalizan la hidrólisis de péptidos se llaman **peptidasas**, **proteasas** o **enzimas proteolíticas**. La *tripsina*, enzima digestiva presente en el intestino, sólo cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos donde hay un grupo carboxilo de un residuo de lisina o arginina. La *quimotripsina,* otra enzima digestiva, es selectiva para enlaces peptídicos que implican al grupo carboxilo de aminoácidos con cadenas laterales aromáticas (fenilalanina, tirosina y triptófano). Un grupo de enzimas pancreáticas, llamadas *carboxipeptidasas*, sólo catalizan la hidrólisis del enlace peptídico del aminoácido C-terminal. Además de las anteriores, se conocen muchas otras enzimas digestivas, de las que se aprovecha su selectividad para la hidrólisis selectiva de los péptidos.

La papaína, componente activo de la mayoría de los reblandecedores de carne, es una enzima proteolítica.

La tripsina rompe aquí cuando
R = cadena lateral de lisina o arginina

La quimotripsina rompe aquí cuando
R = cadena lateral de fenilalanina, tirosina o triptófano

La carboxipeptidasa rompe el enlace
peptídico del aminoácido C-terminal

PROBLEMA 27.15

La digestión del tetrapéptido del problema 27.14 con quimotripsina produjo un dipéptido en el que se analizaron fenilalanina y valina en cantidades equimolares. ¿Qué secuencias de aminoácidos son posibles para el tetrapéptido?

27.11 ANÁLISIS DE GRUPOS TERMINALES

Una secuencia de aminoácidos es ambigua a menos que se conozca la dirección de su lectura, de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Se necesita conocer cuál es el N-terminal y cuál el C-terminal. Como se vio en la sección anterior, la hidrólisis catalizada por carboxipeptidasa rompe al aminoácido terminal, por lo que se puede usar para identificarlo. ¿Y qué hay con el N-terminal?

Se han ideado varios métodos para identificar al aminoácido N-terminal. Todos se valen de que el grupo amino N-terminal está libre, y puede actuar como nucleófilo. Los grupos α-amino de todos los demás aminoácidos son parte de enlaces amida, no están libres, y son mucho menos nucleofílicos. El método de Sanger para analizar residuos N-terminales implica tratar un péptido con 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno, muy reactivo hacia la sustitución nucleofílica aromática (capítulo 23).

Al 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno se le suele llamar *reactivo de Sanger.*

NO_2 — O_2N — F

Los nucleófilos atacan aquí, desplazando al fluoruro

1-Fluoro-2,4-dinitrobenceno

El grupo amino del aminoácido N-terminal desplaza al fluoruro del 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno, y forma un péptido en el que el nitrógeno N-terminal está marcado con un grupo 2,4-dinitrofenilo (DNP, de *dinitrophenyl*). En la figura 27.8 se muestra lo anterior para el caso de Val-Fen-Gli-Ala. El péptido marcado con 2,4-dinitrofenilo, DNP-Val-Fen-Gli-Ala, se aísla y se somete a hidrólisis, después se aísla el derivado 2,4-dinitrofenilo del aminoácido N-terminal, y se identifica como DNP-Val, comparando su comportamiento cromatográfico con el de muestras patrón de aminoácidos marcados con 2,4-dinitrofenilo. Ninguno de los demás residuos de aminoácido

La reacción se efectúa mezclando el péptido y 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno en presencia de una base débil, como carbonato de sodio. En el primer paso, la base sustrae un protón del grupo $H_3\overset{+}{N}$ terminal, para formar una función amino libre. El grupo amino, nucleofílico, ataca al 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno y desplaza al fluoruro.

1-Fluoro-2,4-dinitrobenceno + Val-Fen-Gli-Ala

$H_2NCH(CH(CH_3)_2)C(=O)—NHCH(CH_2C_6H_5)C(=O)—NHCH_2C(=O)—NHCH(CH_3)CO_2^-$

↓

DNP-Val-Fen-Gli-Ala

O_2N–$C_6H_3(NO_2)$–$NHCH(CH(CH_3)_2)C(=O)—NHCH(CH_2C_6H_5)C(=O)—NHCH_2C(=O)—NHCH(CH_3)CO_2^-$

Los enlaces amida del péptido marcado con 2,4-dinitrofenilo, se rompen por hidrólisis ácida y forman el aminoácido N-terminal marcado con 2,4-dinitrofenilo, más una mezcla de aminoácidos no marcados.

↓ H_3O^+

O_2N–$C_6H_3(NO_2)$–$NHCH(CH(CH_3)_2)CO_2H$ + $H_3\overset{+}{N}CH(CH_2C_6H_5)CO_2H$ + $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$ + $H_3\overset{+}{N}CH(CH_3)CO_2H$

DNP-Val Fen Gli Ala

FIGURA 27.8 Uso del 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno para identificar al aminoácido N-terminal de un péptido.

lleva un grupo 2,4-dinitrofenilo; aparecen en el producto de la hidrólisis como aminoácidos libres.

Marcar el aminoácido N-terminal como su derivado DNP tiene interés principalmente histórico, y ha sido sustituido por otros métodos. Se describirá uno de ellos, la degradación de Edman, en la sección 27.13. Por ahora, primero se terminará el repaso de la estrategia general de la determinación de la secuencia de péptidos, viendo cómo Sanger relacionó toda la información en una estructura para la insulina.

27.12 INSULINA

La insulina tiene 51 aminoácidos, divididos en dos cadenas. Una de ellas, la cadena A, tiene 21 aminoácidos; la otra, la B, tiene 30. Las cadenas A y B se unen por enlaces disulfuro entre residuos de cisteína (Cis-Cis). En la figura 27.9 se muestra algo de la información que define la secuencia de aminoácidos de la cadena B.

- La reacción del péptido de la cadena B con 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno indicó que el N-terminal es fenilalanina.
- La hidrólisis catalizada por pepsina produjo cuatro péptidos marcados en azul, que se ven en la figura 27.9. (Sus secuencias se determinaron en experimentos aparte.) Esos cuatro péptidos contienen 27 de los 30 aminoácidos de la cadena B, pero no hay puntos de traslape entre ellos.
- Las secuencias de los cuatro tetrapéptidos marcados en rojo, en la figura 27.9, salvan los huecos entre tres de los cuatro péptidos "azules", formando una secuencia ininterrumpida, de 1 a 24.
- El péptido mostrado en verde fue aislado por hidrólisis catalizada por tripsina, y tiene una secuencia de aminoácidos que completa los traslapes restantes.

```
1   2   3   4   5   6   7   8   9   10  11
Fen-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cis-Gli-Ser-His-Leu

                                Ser-His-Leu-Val

                                    Leu-Val-Glu-Ala
                                        12  13  14  15
                                        Val-Glu-Ala-Leu

                                            Ala-Leu-Tir
                                                16  17
                                                Tir-Leu-Val-Cis
                                                    18  19  20  21  22  23  24
                                                    Val-Cis-Gli-Glu-Arg-Gli-Fen
                                                                    25
                                                                Gli-Fen-Fen-Tir-Tre-Pro-Lis
                                                                        26  27  28  29  30
                                                                        Tir-Tre-Pro-Lis-Ala

1               5                   10                  15                  20                  25                  30
Fen-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cis-Gli-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tir-Leu-Val-Cis-Gli-Glu-Arg-Gli-Fen-Fen-Tir-Tre-Pro-Lis-Ala
```

FIGURA 27.9 Diagrama que muestra cómo se puede determinar la secuencia de aminoácidos de la cadena B, de la insulina bovina, por traslape de fragmentos de péptidos. La hidrólisis catalizada por pepsina produjo los fragmentos mostrados en azul; con tripsina se produjo el que se ve en verde y la hidrólisis catalizada por ácido produjo muchos fragmentos, incluyendo los cuatro indicados en rojo. (Vea sección a color, p. C-17.)

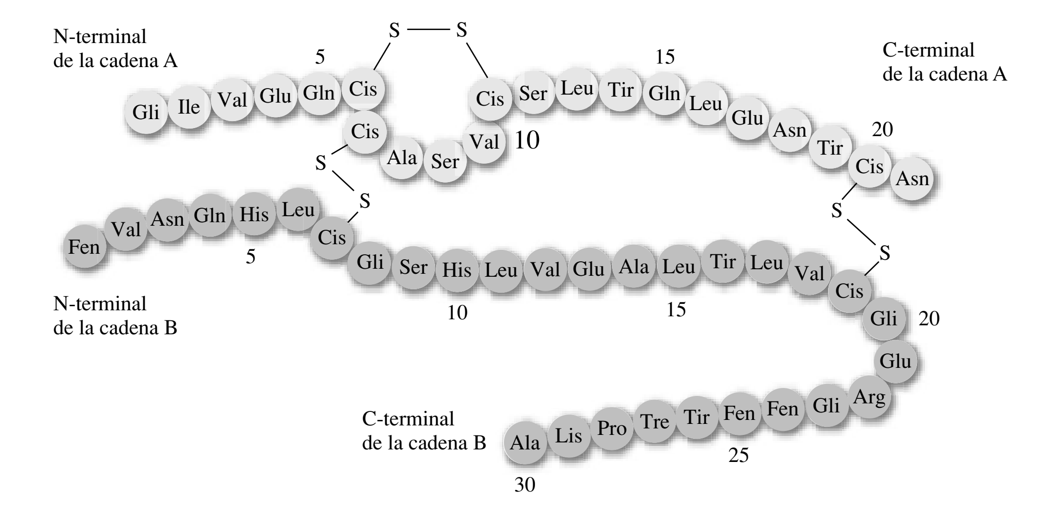


FIGURA 27.10 Secuencia de aminoácidos en la insulina bovina. La cadena A está unida con la cadena B por dos unidades de disulfuro. También hay un enlace disulfuro que une a las cisteínas 6 y 11 en la cadena A. La insulina del cuerpo humano tiene treonina e isoleucina en los residuos 8 y 10, respectivamente, en la cadena A′, y treonina como aminoácido C-terminal en la cadena B.

También Sanger determinó la secuencia de la cadena A e identificó los residuos de cisteína implicados en los enlaces disulfuro entre las cadenas A y B, así como en el enlace disulfuro dentro de la cadena A. La estructura completa de la insulina se muestra en la figura 27.10. Esa estructura es la de la insulina bovina. Las cadenas A de la insulina humana y la bovina sólo difieren en dos residuos de aminoácidos; sus cadenas B son idénticas, excepto el aminoácido en C-terminal.

27.13 LA DEGRADACIÓN DE EDMAN Y LA SECUENCIACIÓN AUTOMATIZADA DE LOS PÉPTIDOS

Los años que han pasado desde que Sanger determinó la estructura de la insulina han atestiguado refinamientos de la técnica, que ha conservado la misma estrategia general. Queda como un importante componente la hidrólisis catalizada por enzimas, para convertir un péptido grande en fragmentos pequeños, así como la búsqueda de los traslapes entre esos fragmentos más pequeños. Sin embargo, el método de análisis del residuo N-terminal ha mejorado, por lo que se requieren cantidades mucho menores de péptido, y se ha automatizado el análisis.

Cuando se discutió el método de Sanger para el análisis del residuo del N-terminal, el lector se habrá preguntado por qué no se hizo en forma secuencial. Sólo comenzar en el N-terminal y retroceder continuamente hasta el C-terminal, identificando uno tras otro los aminoácidos. La idea es buena, sólo que no funciona bien en la práctica, al menos con 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno.

Pehr Edman (Universidad de Lund, en Suecia) logró un gran avance al crear un método normal de análisis del residuo N-terminal. La **degradación de Edman** se basa en la química que muestra el mecanismo 27.3. Un péptido reacciona con isotiocianato de fenilo, para formar un derivado de *feniltiocarbamoílo* (PTC, de *phenylthiocarbamoyl*), como se ve en el primer paso. Este derivado PTC se trata entonces con un ácido en un medio *anhidro* (Edman usó nitrometano saturado con cloruro de hidrógeno) para romper el enlace de amida entre el aminoácido N-terminal y el resto del péptido. Ninguno de los demás enlaces peptídicos se rompe en este paso, porque la hidrólisis del enlace de amida requiere agua. Cuando el derivado de PTC se trata con ácido en medio anhidro, el átomo de azufre de la unidad C═S reacciona como nucleófilo interno, y el único enlace amida que se rompe bajo estas condiciones es el del aminoácido N-terminal. El producto de esta ruptura, llamado *tiazolona*, es inestable bajo las condiciones de su formación, y se rearregla para formar una *feniltiohidantoína* (PTH, de *phenylthiohydantoin*), que se aísla y se identifica comparándola con muestras patrón de PTH derivadas de aminoácidos conocidos. Esto se hace normalmente con métodos cromatográficos, aunque también se ha usado la espectrometría de masas.

Sólo se rompe el enlace amida del N-terminal en la degradación de Edman; el resto de la cadena de péptidos permanece intacta. Se puede aislar y someter a un segundo procedimiento

MECANISMO 27.3 La degradación de Edman

Paso 1: Se trata un péptido con isotiocianato de fenilo, para producir un derivado feniltiocarbamoílo (PTC).

$$C_6H_5N{=}C{=}S \; + \; H_3\overset{+}{N}CH(R)C(=O){-}NH{-}\text{PÉPTIDO} \longrightarrow C_6H_5NHC(=S)NHCH(R)C(=O){-}NH{-}\text{PÉPTIDO}$$

Isotiocianato de fenilo — Derivado de PTC

Paso 2: Al reaccionar con cloruro de hidrógeno en un disolvente anhidro, el azufre del tiocarbamoílo, del derivado PTC, ataca al carbono carbonílico del aminoácido con N-terminal. El aminoácido N-terminal se rompe del resto del péptido, como derivado de tiazolona.

Derivado de PTC $\xrightarrow{HCl}$ Tiazolona + $H_3\overset{+}{N}{-}\text{PÉPTIDO}$ (Resto del péptido)

Paso 3: Una vez formado, el derivado de tiazolona se isomeriza para formar un derivado de feniltiohidantoína (PTH) más estable, que se aísla y se caracteriza químicamente, dando así la identificación del aminoácido N-terminal. El resto del péptido (formado en el paso 2) se puede aislar y someter a una segunda degradación de Edman.

Tiazolona $\longrightarrow \cdots \longrightarrow$ Derivado de PTH

de Edman, para determinar su nuevo N-terminal. Se puede avanzar a lo largo de una cadena de péptido, comenzando con el N-terminal y determinando en orden cada aminoácido. La secuencia se obtiene en forma directa por la estructura del derivado PTH que se forma en cada degradación sucesiva.

PROBLEMA 27.16

Escriba la estructura del derivado PTH que se aísla en el segundo ciclo de Edman, para el tetrapéptido Val-Fen-Gli-Ala.

En el caso ideal se podría determinar la estructura primaria hasta de la proteína más grande, repitiendo el procedimiento de Edman. Pero como todo lo que sea menos de 100% de conversión en una sola degradación de Edman forma una mezcla que contiene algo del péptido original, junto con el degradado, en el siguiente ciclo de Edman se forman dos derivados PTH distintos. Sin embargo, se ha logrado obtener algunos resultados impresionantes. Es cosa bastante rutinaria secuenciar los primeros 20 aminoácidos a partir del N-terminal, por ciclos de Edman repetitivos, y en una sola muestra de la proteína mioglobina se han determinado hasta 60

residuos. Todo el procedimiento se ha automatizado e incorporado en un dispositivo llamado **secuenciador de Edman**, que hace todas las operaciones por computadora.

La cantidad de muestra necesaria es muy pequeña; lo típico es sólo 10^{-10} mol. Ya se han secuenciado tantos péptidos y proteínas, que es imposible llevar una cuenta exacta. Lo que fue un trabajo digno de premio Nobel en 1958 hoy es rutina. Tampoco ha terminado la historia. La secuenciación de los *ácidos nucleicos* ha avanzado en forma tan radical que hoy es posible clonar el gen que codifica determinada proteína, secuenciar su ADN y deducir la estructura de la proteína a partir de la secuencia de nucleótidos del ADN. Se dirá más acerca de la secuenciación del ADN en el capítulo siguiente.

27.14 LA ESTRATEGIA DE LA SÍNTESIS DE PÉPTIDOS

Una forma de confirmar la estructura propuesta para un péptido es sintetizar un péptido que tenga una secuencia específica de aminoácidos y comparar los dos. Esto ya se hizo, por ejemplo, en el caso de la *bradicinina*, péptido presente en la sangre que funciona disminuyendo la presión sanguínea. Un exceso de bradicinina, que se forma como respuesta a la picadura de avispas y otros insectos que contienen en su veneno sustancias que estimulan su liberación, causa un dolor local intenso. Originalmente se creyó que la bradicinina era un octapéptido que contenía dos residuos de prolina; sin embargo, se sintetizó un nonapéptido que contiene tres prolinas en la secuencia de abajo, y se determinó que era idéntico en todos aspectos a la bradicinina natural, incluyendo su actividad biológica:

Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg

Bradicinina

Una reevaluación de los datos originales de secuencia estableció que la bradicinina natural era en realidad el nonapéptido de arriba. En este caso, la síntesis de un péptido hizo más que confirmar la estructura; fue esencial para determinar la estructura.

También los químicos y bioquímicos sintetizan péptidos con el propósito de comprender mejor su forma de actuar. Al alterar sistemáticamente la secuencia, a veces es posible definir qué aminoácidos son esenciales en las reacciones de un péptido determinado.

Sólo pocos fármacos que se prescriben son péptidos; los más notables son la insulina y la calcitonina. La insulina necesaria para el tratamiento de la diabetes se solía obtener por extracción de las glándulas pancreáticas de vacas y cerdos. Desde principios de la década de 1980, esta insulina “natural” se ha reemplazado por insulina humana “sintética”, preparada con tecnología de ADN recombinante. La insulina sintética no sólo es idéntica a la insulina humana, sino también es menos costosa que la que se obtiene de animales. Un polipéptido algo más pequeño, la *calcitonina*, con 32 aminoácidos, se prepara con métodos más tradicionales de la química orgánica sintética. La calcitonina sintética es idéntica a la obtenida del salmón, y se usa mucho para el tratamiento de la osteoporosis. No está definido cómo actúa la calcitonina, pero una posibilidad es que mantenga la masa ósea, no aumentando la rapidez de crecimiento de los huesos, sino disminuyendo la rapidez de la pérdida ósea.

Además de los métodos bioquímicos tipificados por la síntesis de la insulina, hay dos métodos principales de síntesis de péptidos:

1. En solución
2. En fase sólida

Aunque los dos métodos difieren en cuanto a la fase en que se hace la síntesis, en ambos la estrategia general es la misma.

El objetivo en la síntesis de péptidos se puede definir con sencillez: unir aminoácidos en una secuencia definida, por formación de enlaces amida entre ellos. Se han diseñado varios métodos y reactivos muy eficaces para la formación de enlaces peptídicos, por lo que no es difícil unir aminoácidos entre sí con enlaces de amida. La dificultad real reside en asegurar que se obtenga la secuencia correcta. Esto se puede ilustrar revisando la síntesis de un dipéptido representativo, la Fen-Gli. Cabría esperar que la formación aleatoria de enlaces peptídicos en una mezcla que contenga fenilalanina y glicina diera como resultado cuatro dipéptidos:

$$H_3\overset{+}{N}CHCO_2^- + H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^- \longrightarrow \text{Fen-Gli} + \text{Fen-Fen} + \text{Gli-Fen} + \text{Gli-Gli}$$

(con $CH_2C_6H_5$ en el carbono α de la fenilalanina)

Fenilalanina   Glicina

Para dirigir la síntesis de tal modo que sólo se forme Fen-Gli, el grupo amino de la fenilalanina, y el grupo carboxilo de la glicina se deben proteger, para que no puedan reaccionar bajo las condiciones de formación del enlace peptídico. Se puede representar el paso de la formación del enlace peptídico con la siguiente ecuación, donde X y Y son grupos protectores de amina y de carboxilo, respectivamente:

$$X{-}NHCH(CH_2C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + H_2NCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Y \xrightarrow{\text{acoplamiento}} X{-}NHCH(CH_2C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}Y \xrightarrow{\text{desprotección}} H_3\overset{+}{N}CH(CH_2C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}NHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-$$

Fenilalanina protegida en N   Glicina protegida en C   Fen-Gli protegida   Fen-Gli

Así, la síntesis de un dipéptido en la secuencia prescrita requiere cuando menos tres operaciones:

1. *Protección* del grupo amino del aminoácido N-terminal, y del grupo carboxilo del aminoácido C-terminal.
2. *Acoplamiento* de los dos aminoácidos protegidos por formación de un enlace amida entre ellos.
3. *Desprotección* del grupo amino del N-terminal y del grupo carboxilo del C-terminal.

Los péptidos superiores se preparan en forma análoga, por extensión directa del procedimiento que se acaba de describir para la síntesis de dipéptidos.

En las secciones 27.15 a 27.17 se describe la química relacionada con la protección y desprotección de las funciones amino y carboxilo, junto con métodos de formación del enlace peptídico. En esas secciones lo importante es la síntesis de péptidos en solución. En la sección 17.18 se muestra cómo se adaptan esos métodos para la síntesis en fase sólida.

27.15 PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO

Se suprime la reactividad de un grupo amino convirtiéndolo en amida, y los grupos amino se protegen con mayor frecuencia por acilación. El grupo benciloxicarbonilo ($C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}$) es uno de los grupos protectores del amino que se usan con más frecuencia. Se une por acilación de un aminoácido con cloruro de benciloxicarbonilo.

Otro nombre del grupo benciloxicarbonilo es *carbobenzoxi*. Este nombre, y su abreviatura *Cbz*, se citan con frecuencia en publicaciones anteriores, pero ya no son parte de la nomenclatura de la IUPAC.

$$C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl + H_3\overset{+}{N}CH(CH_2C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^- \xrightarrow[\text{2. } H^+]{\text{1. NaOH, } H_2O} C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CH_2C_6H_5)CO_2H$$

Cloruro de benciloxicarbonilo   Fenilalanina   *N*-Benciloxicarbonilfenilalanina (82 a 87%)

PROBLEMA 27.17

La lisina reacciona con dos equivalentes de cloruro de benciloxicarbonilo para formar un derivado que contiene dos grupos benciloxicarbonilo. ¿Cuál es la estructura de este compuesto?

Así como se acostumbra identificar a los aminoácidos individuales por abreviaturas, así también se hace con los aminoácidos protegidos. La abreviatura aprobada de un grupo benciloxicarbonilo es la letra *Z*. Así, la *N*-benciloxicarbonilfenilalanina se representa como

$$\underset{\displaystyle |\atop CH_2C_6H_5}{ZNHCHCO_2H} \quad \text{o simplemente como} \quad \text{Z-Fen}$$

El valor del grupo protector benciloxicarbonilo consiste en que se elimina con facilidad con reacciones distintas a la hidrólisis. En la síntesis de péptidos se forman enlaces amida. Se protege el N-terminal como amida, pero se debe eliminar el grupo protector sin romper los enlaces mismos de amida, que con tanto trabajo se formaron. La eliminación del grupo protector por hidrólisis seguramente rompería también los enlaces peptídicos. Una ventaja que tiene el grupo protector benciloxicarbonilo, en comparación de los grupos acilo, más familiares, como el acetilo, es que puede eliminarse por *hidrogenólisis* en presencia de paladio. La siguiente ecuación ilustra lo anterior para la eliminación del grupo protector benciloxicarbonilo del éster etílico de la Z-Fen-Gli:

Hidrogenólisis es la ruptura de una molécula bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

$$C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2C_6H_5}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2CH_2CH_3 \xrightarrow[Pd]{H_2} C_6H_5CH_3 + CO_2 + H_2N\underset{CH_2C_6H_5}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2CH_2CH_3$$

Éster etílico de la *N*-benciloxicarbonilfenilalanilglicina — Tolueno — Dióxido de carbono — Éster etílico de fenilalanilglicina (100%)

En forma alternativa, el grupo protector benciloxicarbonilo se puede eliminar por tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético:

$$C_6H_5CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2C_6H_5}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2CH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} C_6H_5CH_2Br + CO_2 + H_3\overset{+}{N}\underset{CH_2C_6H_5}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2CH_2CH_3\ Br^-$$

Éster etílico de la *N*-benciloxicarbonilfenilalanilglicina — Bromuro de bencilo — Dióxido de carbono — Bromhidrato del éster etílico de fenilalanilglicina (82%)

La desprotección mediante este método se basa en la facilidad con que los ésteres bencílicos se rompen por ataque nucleofílico en el carbono bencílico en presencia de ácidos fuertes. El ion bromuro es el nucleófilo.

Un grupo protector del N-terminal relacionado con el anterior es el *ter*-butoxicarbonilo, que se abrevia *Boc*:

Se puede ver un experimento en el que se usa protección con Boc en la síntesis de un dipéptido, en la edición de noviembre de 1989 del *Journal of Chemical Education*, pp. 965-967.

$$(CH_3)_3CO\overset{O}{\overset{\|}{C}}— \qquad (CH_3)_3CO\overset{O}{\overset{\|}{C}}—NH\underset{CH_2C_6H_5}{CH}CO_2H \quad \text{se escribe también} \quad BocNH\underset{CH_2C_6H_5}{CH}CO_2H$$

ter-Butoxicarbonilo (Boc-) — *N*-*ter*-Butoxicarbonilfenilalanina — Boc-Fen

Al igual que el grupo protector benciloxicarbonilo, el grupo Boc se puede eliminar por tratamiento con bromuro de hidrógeno (sin embargo, es estable ante la hidrogenólisis):

$$(CH_3)_3CO\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH\underset{CH_2C_6H_5}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2CH_2CH_3 \xrightarrow{HBr} (CH_3)_2C{=}CH_2 + CO_2 + H_3\overset{+}{N}\underset{CH_2C_6H_5}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2CH_2CH_3\ Br^-$$

Éster etílico de *N*-*ter*-Butoxicarbonilfenilalanilglicina — 2-Metilpropeno — Dióxido de carbono — Bromhidrato del éster etílico de fenilalanilglicina (86%)

El grupo *ter*-butilo se rompe en forma del carbocatión correspondiente. La pérdida de un protón del catión *ter*-butilo lo convierte en 2-metilpropeno. Por la facilidad con la que se rompe un grupo *ter*-butilo como carbocatión, se pueden usar otros reactivos ácidos, como el ácido trifluoroacético.

Una tercera opción de grupo protector del N-terminal es el 9-fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC).

H CH_2OCCl (C=O) + $H_3\overset{+}{N}CHCH_3$ (CO_2^-) $\xrightarrow{Na_2CO_3}$ H $CH_2OCNHCHCH_3$ (C=O; CO_2H)

Cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC-Cl) | Alanina | 9-Fluorenilmetoxicarbonilalanina (88%)

El FMOC difiere del *Z* y del Boc porque se elimina bajo condiciones básicas.

H $CH_2OCNHCHCH_3$ (C=O; CO_2H) $\xrightarrow{NH_3}$ (=CH_2) + CO_2 + H_2NCHCH_3 (CO_2^-)

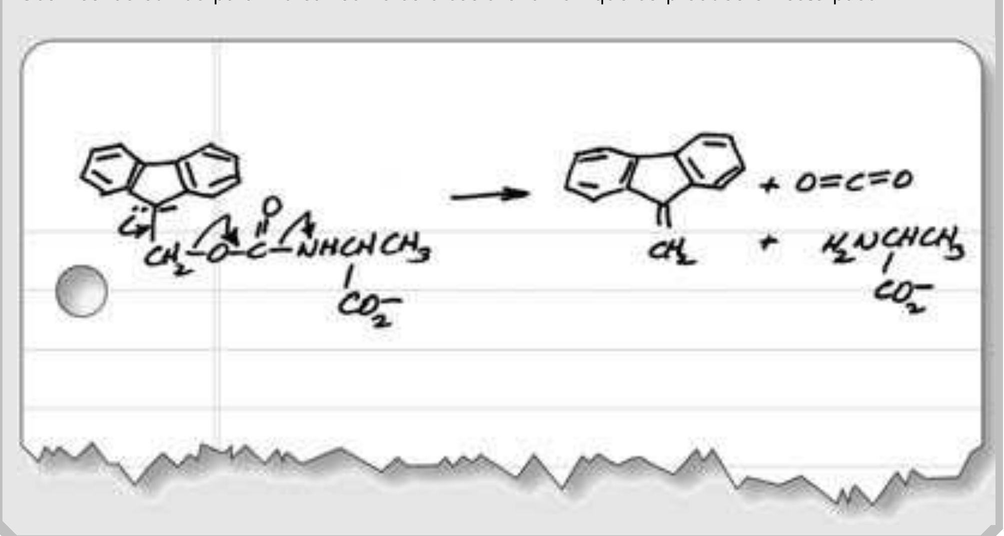
9-Fluorenilmetoxicarbonilalanina | Dibenzofulveno | Dióxido de carbono | Alanina (100%)

PROBLEMA 27.18

El mecanismo de eliminación del grupo protector FMOC se basa en el hecho de que su anillo de cinco miembros es análogo estructuralmente al 1,3-ciclopentadieno, lo que hace que su hidrógeno sea relativamente ácido. El amoniaco elimina este hidrógeno para formar un anión:

H_3N: H $CH_2OCNHCHCH_3$ (C=O; CO_2^-) ⟶ $H_3\overset{+}{N}—H$ + (anión) $CH_2OCNHCHCH_3$ (C=O; CO_2^-)

Use flechas curvas para indicar cómo se disocia el anión que se produce en este paso.



27.16 PROTECCIÓN DEL GRUPO CARBOXILO

Los grupos carboxilo de aminoácidos y péptidos suelen protegerse en forma de ésteres. Los ésteres metílicos y etílicos se preparan por esterificación de Fischer. La desprotección de los ésteres anteriores se hace por hidrólisis en bases. Son populares los ésteres bencílicos porque también se pueden eliminar por hidrogenólisis. Así, un péptido sintético, protegido en su N-terminal con un grupo Z, y en su C-terminal como éster bencílico, se puede desproteger por completo en una sola operación.

$$C_6H_5CH_2O\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHCH_2CO_2CH_2C_6H_5 \xrightarrow[Pd]{H_2} H_3\overset{+}{N}\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHCH_2CO_2^- + 2C_6H_5CH_3 + CO_2$$

Éster bencílico de *N*-benciloxicarbonilfenilalanilglicina; Fenilalanilglicina (87%); Tolueno; Dióxido de carbono

Varios de los aminoácidos de la tabla 27.1 tienen grupos funcionales en la cadena lateral, que también deben protegerse durante la síntesis de péptidos. En la mayoría de los casos se dispone de grupos protectores que se pueden eliminar por hidrogenólisis.

27.17 FORMACIÓN DEL ENLACE PEPTÍDICO

Para formar un enlace peptídico entre dos aminoácidos con la protección adecuada, se debe *activar* el grupo carboxilo libre de uno de ellos, para que sea un agente acilante reactivo. Los más familiares de los agentes acilantes son los cloruros de acilo; alguna vez se usaron extensamente para acoplar aminoácidos. Sin embargo este método tiene ciertas desventajas, que hicieron que los químicos buscaran métodos alternativos.

En un método, el tratamiento de una solución de los aminoácidos N-protegidos y C-protegidos con *N*,*N′*-diciclohexilcarbodiimida (DCCI) lleva en forma directa a la formación del enlace peptídico:

$$ZNH\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH + H_2NCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{cloroformo}]{DCCI} ZNH\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}NHCH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3$$

Fenilalanina protegida con Z; Éster etílico de glicina; Éster etílico de Fen-Gli protegida con Z (83%)

La *N*,*N′*-diciclohexilcarbodiimida tiene la siguiente estructura:

$$C_6H_{11}{-}N{=}C{=}N{-}C_6H_{11}$$

N,*N′*-Diciclohexilcarbodiimida (DCCI)

El mecanismo 27.4 muestra la forma en que la DCCI promueve la condensación de una amina y un ácido carboxílico para formar una amida.

PROBLEMA 27.19

Indique los pasos de la síntesis de Ala-Leu a partir de alanina y leucina, usando grupos protectores de benciloxicarbonilo y éster bencílico, y la formación del enlace peptídico con el promotor DCCI.

En el segundo de los principales métodos de síntesis de péptidos, el grupo carboxilo se activa convirtiéndolo en un *éster activo*, que suele ser un éster *p*-nitrofenílico. Recuerde, de la

MECANISMO 27.4 Formación del enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina, usando *N*,*N*′-diciclohexilcarbodiimida

Reacción general:

Ácido carboxílico + Amina + DCCI ($RN{=}C{=}NR$) ⟶ Amida + *N*,*N*′-Diciclohexilurea ($RNHC(=O)NHR$)

DCCI = *N*,*N*′-diciclohexilcarbodiimida; R = ciclohexilo

Mecanismo:

Paso 1: En la primera etapa de la reacción, el ácido carboxílico se une a uno de los enlaces dobles de la DCCI para formar una *O*-acilisourea.

Ácido carboxílico DCCI *O*-Acilisourea

Paso 2: Desde el punto de vista estructural, las *O*-acilisoureas se asemejan a los anhídridos de ácido carboxílico, y son poderosos agentes acilantes. En la segunda etapa de la reacción, la amina se adiciona al grupo carbonilo de la *O*-acilisourea para formar un intermediario tetraédrico.

Amina *O*-Acilisourea Intermediario tetraédrico

Paso 3: El intermediario tetraédrico se disocia y forma una amida y *N*,*N*′-diciclohexilurea.

Intermediario tetraédrico Amida *N*,*N*′-Diciclohexilurea

sección 20.11, que los ésteres reaccionan con amoniaco y con aminas para formar amidas. Los ésteres *p*-nitrofenílicos son mucho más reactivos que los ésteres metílicos y etílicos en estas reacciones, porque el *p*-nitrofenóxido es un grupo saliente mejor (menos básico) que el metóxido o el etóxido. Si se deja reposar el éster activo y un aminoácido C-protegido, en un disolvente adecuado, basta para tener la formación de enlace peptídico, por una sustitución nucleofílica de acilo.

$$\underset{\text{Éster } p\text{-nitrofenílico de fenilalanina protegida con Z}}{\text{ZNHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(=O)—O—C}_6\text{H}_4\text{—NO}_2} + \underset{\text{Éster etílico de glicina}}{\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3} \xrightarrow{\text{cloroformo}} \underset{\text{Éster etílico de Fen-Gli protegido con Z (78\%)}}{\text{ZNHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(=O)—NHCH}_2\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3} + \underset{p\text{-Nitrofenol}}{\text{HO—C}_6\text{H}_4\text{—NO}_2}$$

El *p*-nitrofenol que se forma como subproducto de esta reacción se elimina con facilidad por extracción con una base acuosa diluida. A diferencia de los aminoácidos y los péptidos libres, los péptidos protegidos no son iones dipolares, y son más solubles en disolventes orgánicos que en agua.

PROBLEMA 27.20

Los ésteres *p*-nitrofenílicos se preparan a partir de aminoácidos con Z protegidos, en presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida. Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción.

PROBLEMA 27.21

Indique cómo se podría convertir el éster etílico de Z-Fen-Gli en Leu-Fen-Gli (en forma de su éster etílico) con el método del éster activo.

Los péptidos superiores se preparan ya sea por extensión escalonada de las cadenas peptídicas, aminoácido por aminoácido, o acoplando fragmentos que contienen varios residuos (el método de **condensación de fragmentos**). Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica hipofisaria humana (ACTH) tiene 39 aminoácidos y fue sintetizada acoplando péptidos más pequeños que contenían los residuos 1 a 10, 11 a 16, 17 a 24 y 25 a 39. Una propiedad interesante de este método es que los diversos fragmentos protegidos de péptidos se pueden purificar individualmente, lo que simplifica la purificación del producto final. Entre las sustancias que se han sintetizado por condensación de fragmentos están la insulina (51 aminoácidos) y la proteína ribonucleasa A (124 aminoácidos). En el método de extensión escalonada, el péptido inicial en determinado paso difiere del producto de acoplamiento sólo en un residuo aminoácido, y las propiedades de los dos péptidos pueden ser tan semejantes que la purificación por las técnicas convencionales sea prácticamente imposible. El método en fase sólida, que se describe en la siguiente sección, supera muchas de las dificultades que tiene la purificación de los productos intermediarios.

27.18 SÍNTESIS DE PÉPTIDOS EN FASE SÓLIDA: EL MÉTODO DE MERRIFIELD

Merrifield recibió el premio Nobel de Química en 1984, por desarrollar el método de síntesis de péptidos en fase sólida.

En 1962, R. Bruce Merrifield, de la Rockefeller University, reportó la síntesis de la bradicinina, un nonapéptido, mediante un método novedoso. En el método de Merrifield, el acoplamiento y la desprotección del péptido no se hacen en solución homogénea, sino en la superficie de un polímero insoluble, es decir, en un *soporte sólido*. Unas perlas de un copolímero preparado con estireno que contiene 2% de divinilbenceno, se tratan con éter clorometil metílico y cloruro de estaño(IV), con lo que se obtiene una resina en la que 10% de los anillos aromáticos con-

FIGURA 27.11 Sección de poliestireno donde se muestra uno de los anillos de benceno modificado por clorometilación. Las cadenas individuales de poliestireno en la resina que se usa en la síntesis de péptidos en fase sólida se unen entre sí en varios puntos (enlaces cruzados) al adicionar una pequeña cantidad de *p*-divinilbenceno al monómero estireno. El paso de clorometilación se realiza en condiciones en las que sólo aproximadamente 10% de los anillos bencénicos lleva el grupo —CH_2Cl.

tienen grupos —CH_2Cl (figura 27.11). El péptido creciente se ancla a este polímero, y el exceso de reactivos, las impurezas y los subproductos se eliminan mediante lavados escrupulosos después de cada operación. Con esto se simplifica mucho la purificación de los productos intermediarios.

El proceso real de síntesis de péptidos en fase sólida, que se describe en la figura 27.12, comienza con la fijación del aminoácido C-terminal al polímero clorometilado, en el paso 1. La sustitución nucleofílica por el anión carboxilato de un aminoácido C-terminal protegido con *N*-Boc desplaza al cloruro del grupo clorometilo, del polímero, para formar un éster que protege al C-terminal y lo ancla al soporte sólido. A continuación se elimina el grupo Boc por tratamiento con ácido (paso 2), y el polímero que contiene el N-terminal sin protección se lava con una serie de disolventes orgánicos. Se eliminan los subproductos y sólo quedan unidos el polímero y el aminoácido C-terminal. A continuación (paso 3) se forma un enlace peptídico con un aminoácido protegido con *N*-Boc por condensación en presencia de *N*,*N′*-diciclohexilcarbodiimida. De nuevo, el polímero se lava totalmente. El grupo protector Boc se elimina entonces por tratamiento con ácido (paso 4), y después del lavado, el polímero queda listo para añadir otro residuo aminoácido, mediante una repetición del ciclo. Cuando se han adicionado todos los aminoácidos, el péptido sintético se elimina del soporte polimérico por tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido trifluoroacético.

El procedimiento de Merrifield se ha adaptado a grupos protectores FMOC y también Boc.

Al añadir sucesivamente residuos de aminoácidos al aminoácido C-terminal, Merrifield sólo tardó ocho días para sintetizar la bradicuinina con 68% de rendimiento. La actividad biológica de la bradicinina sintética era idéntica a la de la sustancia natural.

PROBLEMA 27.22

Comenzando con fenilalanina y glicina, describa los pasos en la preparación de Fen-Gli con el método de Merrifield.

Merrifield automatizó bien todos los pasos de la síntesis de péptidos en fase sólida, y hoy se consiguen comercialmente equipos controlados por computadora para hacer esta síntesis. Usando una de las primeras versiones de su “sintetizador de péptidos”, en colaboración con Bernd Gutte, Merrifield reportó la síntesis de la enzima ribonucleasa en 1969. Sólo tardaron seis semanas en hacer las 369 reacciones y los 11 391 pasos necesarios para armar la secuencia de 124 aminoácidos de la ribonucleasa.

Sin embargo, la síntesis de péptidos en fase sólida no resuelve todos los problemas de purificación. Aun si cada paso de acoplamiento en la síntesis de ribonucleasa se hiciera con 99% de rendimiento, el producto estaría contaminado con muchos péptidos distintos que contendrían 123 aminoácidos, 122 aminoácidos, etc. Así, a las seis semanas de la síntesis de Merrifield y Gutte, siguieron cuatro meses para purificar el producto final. Desde entonces la técnica se ha refinado hasta el punto que se alcanzan rendimientos de 99% y mayores, con la instrumenta-

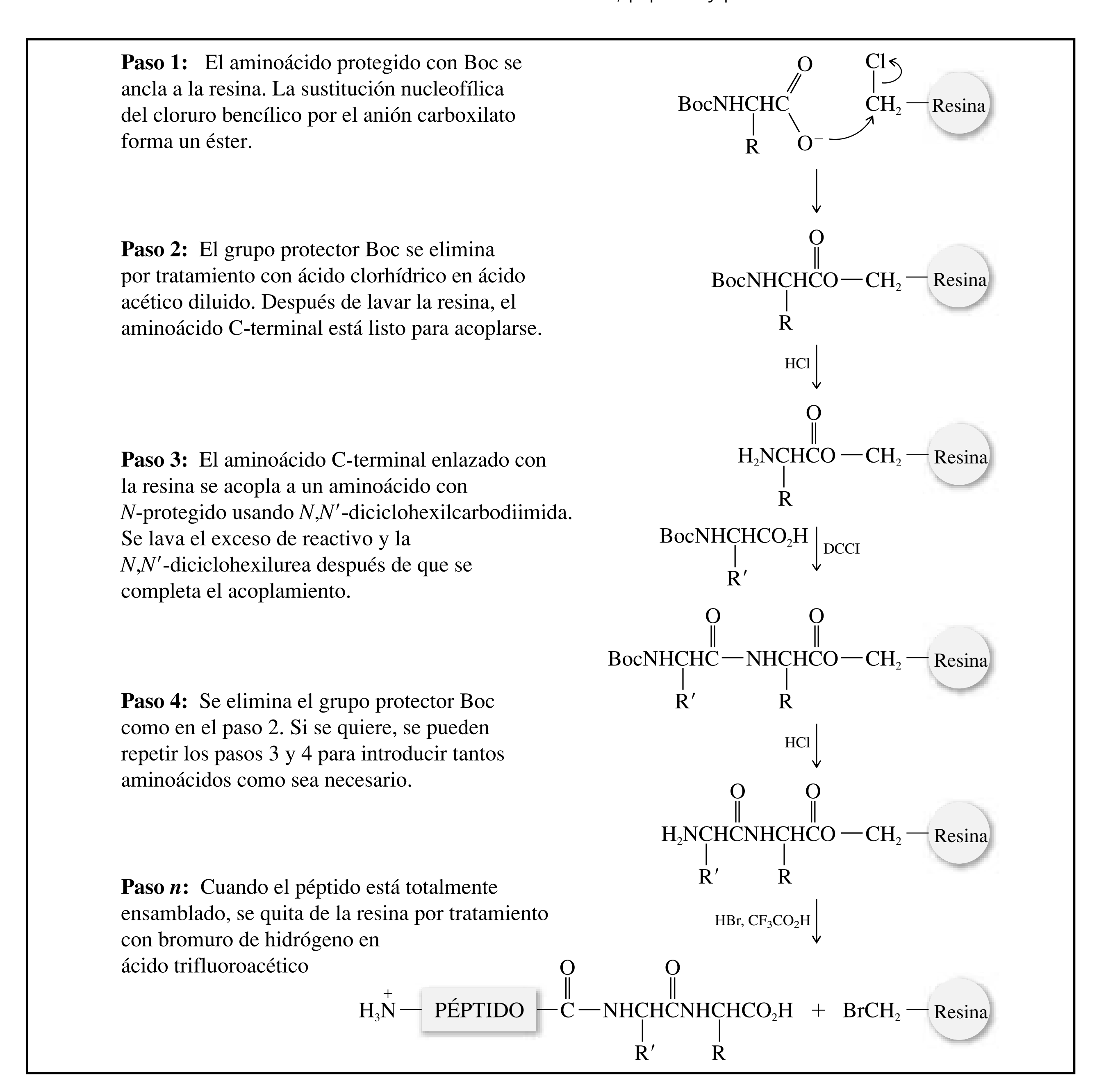


FIGURA 27.12 Síntesis de péptidos con el método en fase sólida. Los residuos de aminoácido se fijan en forma secuencial, comenzando en el C- terminal.

ción actual, y se han preparado miles de péptidos y análogos de péptidos con el método en fase sólida.

El concepto de Merrifield, de un método en fase sólida para la síntesis de péptidos, y su desarrollo de métodos para llevarlo a cabo, preparan la escena para una forma totalmente nueva de hacer reacciones químicas. La síntesis en fase sólida se ha ampliado y abarca otras numerosas clases de compuestos, y ha ayudado a la proliferación de todo un nuevo campo llamado **química combinatoria**. La síntesis combinatoria permite que un químico, usando técnicas de fase sólida, prepare de una vez cientos de compuestos relacionados (llamados *bibliotecas*). Es una de las áreas más activas de la síntesis orgánica, en especial en la industria farmacéutica.

27.19 ESTRUCTURAS SECUNDARIAS DE PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

La estructura primaria de un péptido es su secuencia de aminoácidos. La **estructura secundaria** es la relación conformacional de los aminoácidos más cercanos entre sí. Con base en estudios cristalográficos con rayos X, y en el examen cuidadoso de modelos moleculares, Linus Pauling y Robert B. Corey, del Instituto Tecnológico de California, demostraron que ciertas conformaciones de péptidos eran más estables que otras. Destacan dos arreglos, de **hélice α** y de **lámina β**, como unidades estructurales secundarias que son a la vez particularmente estables y frecuentes. Ambas incorporan dos propiedades importantes:

1. La geometría del enlace peptídico es plana, y la cadena principal está arreglada en una conformación anti (sección 27.7).
2. Puede haber puentes de hidrógeno cuando el grupo N—H de una de las unidades de aminoácido y el grupo C═O de otra, están cerca en el espacio; las conformaciones que maximizan la cantidad de estos puentes de hidrógeno están estabilizadas por ellos.

Las cadenas en una lámina β existen en una conformación extendida, con puentes de hidrógeno entre un oxígeno carbonílico de una cadena y el N—H de una amida de la otra (figura 27.13). En las proteínas pueden existir los arreglos de cadenas tanto paralelos como antiparalelos. Parte del espacio entre las cadenas de péptidos está ocupado por las cadenas laterales de los aminoácidos, representadas por R en la figura 27.13. Las fuerzas de repulsión de van der Waals, entre esos sustituyentes, hacen que las cadenas giren entre sí y tengan un efecto llamado *lámina β-plegada* (figura 27.14).

La lámina β-plegada es una estructura secundaria importante en las proteínas ricas en aminoácidos con cadenas laterales pequeñas, como H (glicina), CH_3 (alanina) y CH_2OH (serina). El modelo de la figura 27.14 es una parte de la estructura calculada de una lámina formada por hebras antiparalelas que sólo contienen glicina y alanina en orden alternado (Gli-Ala-Gli-Ala-, etc.). Fue diseñada para parecerse a la *fibroína*, la principal proteína de la seda. La fibroína es casi totalmente una lámina plegada, y más de 80% de ella es una secuencia repetitiva de la unidad de seis residuos Gli-Ser-Gli-Ala-Gli-Ala-. Como el esqueleto de polipéptido adopta una conformación extendida en zigzag, la seda, a diferencia de la lana, por ejemplo, resiste al estiramiento.

PROBLEMA 27.23

Los grupos metilo de los residuos de alanina, en la lámina β, figura 27.14, apuntan todos hacia arriba. Si esta lámina plegada estuviera formada sólo por residuos de alanina, en lugar de ser Gli-Ala-Gli-Ala, etc., ¿cuál sería el patrón de los grupos metilo? ¿Todos apuntarían hacia arriba, hacia arriba y abajo alternados, o sería aleatorio?

N-terminal C-terminal — C-terminal N-terminal

Antiparalelo

N-terminal N-terminal — C-terminal C-terminal

Paralelo

FIGURA 27.13 Puentes de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico de una cadena peptídica, y el N—H de amida de otra, en una lámina β plegada. En el arreglo antiparalelo, la dirección N-terminal → C-terminal de una cadena es opuesta a la de la otra. En el arreglo paralelo, la dirección N-terminal → C-terminal es igual en ambas cadenas.

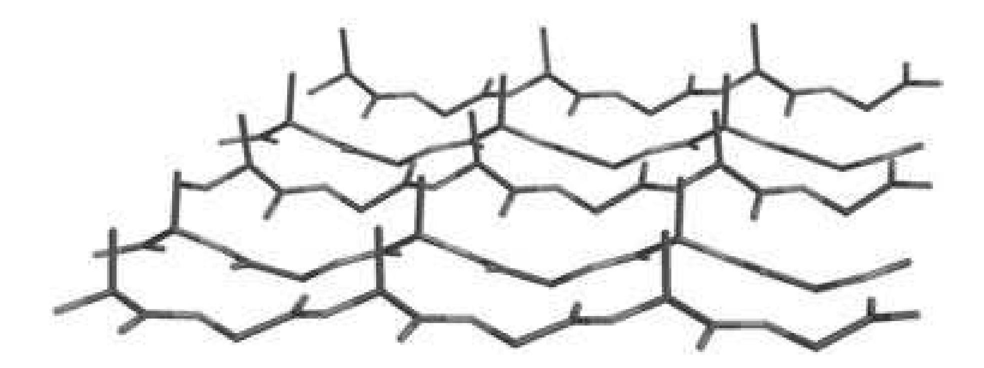


FIGURA 27.14 Estructura secundaria de una proteína, en lámina β plegada, formada por residuos alternados de glicina y alanina.

La hélice α es una estructura secundaria que se encuentra con frecuencia. En la figura 27.15 se muestran tres vistas de un modelo de hélice α formado con ocho residuos de L-alanina. La parte *a*) de la figura es un modelo de esferas y barras; la parte *b*) es una vista por el centro de la hélice, a lo largo de su eje. La hélice es derecha, con unos 3.6 aminoácidos por vuelta, y está estabilizada por puentes de hidrógeno entre los oxígenos carbonílicos y los protones de N—H. La vista *b*) muestra cómo los grupos metilo de la L-alanina se proyectan hacia afuera de la cadena principal. Esta orientación de las cadenas laterales de los aminoácidos, hacia afuera, las hace puntos de contacto con otros aminoácidos de la misma cadena, con distintas cadenas de proteínas, y con otras biomoléculas. En la parte *c*) de la figura se usa un listón para seguir el esqueleto del péptido. El listón ayuda a distinguir el frente y la parte posterior, hace más evidente que la hélice es derecha, y tiene utilidad especial cuando se examina la forma en que están plegadas las proteínas.

Las proteínas que forman los músculos (*miosina*) y la lana (*α-queratina*) contienen altos porcentajes de hélice α. Cuando se estira la lana, se rompen los puentes de hidrógeno, y la cadena peptídica se alarga. Sin embargo, los enlaces covalentes S—S entre los residuos de L-cisteína limitan el grado al que se puede estirar la cadena, y una vez que se elimina la fuerza de estiramiento, se forman espontáneamente los puentes de hidrógeno.

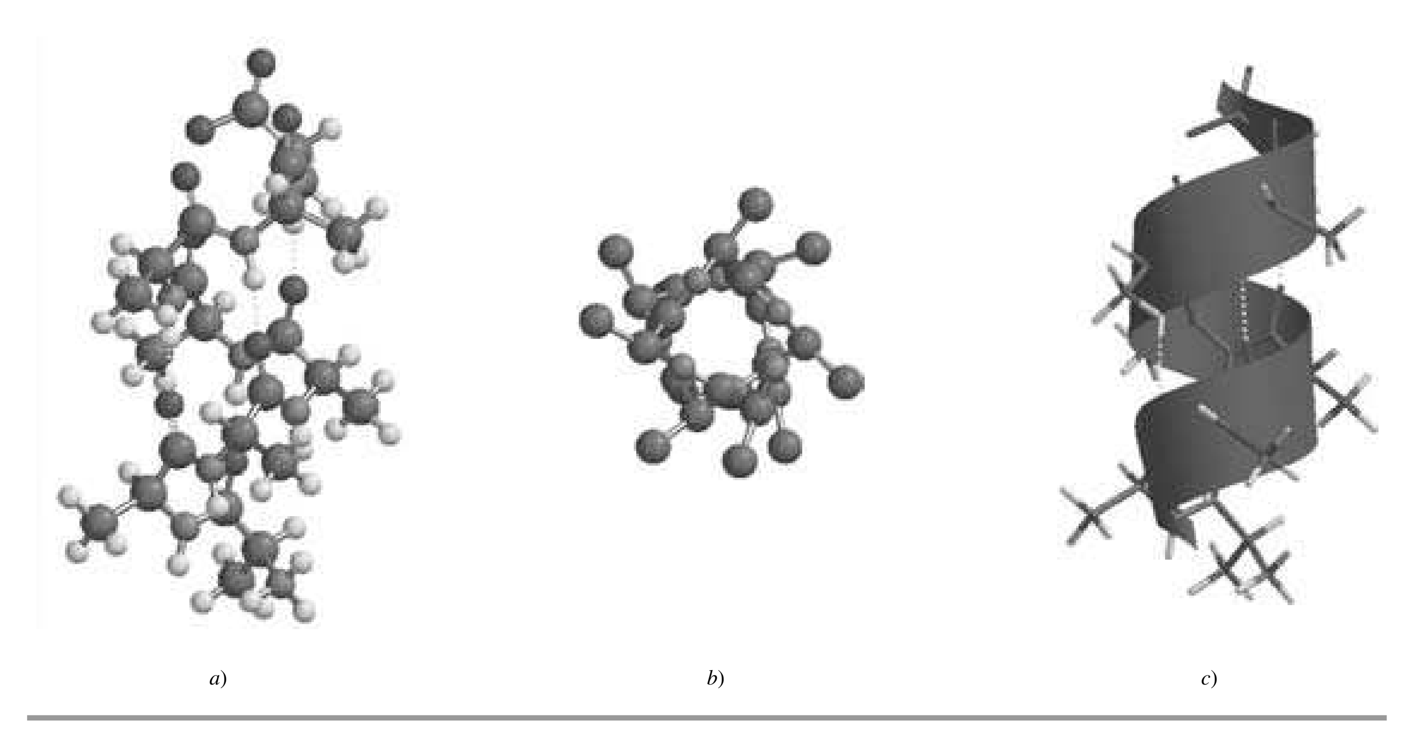


FIGURA 27.15 Modelo molecular de una hélice α formada por ocho residuos de alanina. El N-terminal está en el fondo. *a*) Modelo de esferas y barras. Los puentes de hidrógeno se indican con líneas interrumpidas. *b*) El mismo modelo viendo hacia arriba, por el eje de la hélice, y desde el fondo. Los hidrógenos se han omitido para tener más claridad. La hélice es derecha, y todos los grupos metilo apuntan hacia afuera. *c*) Un modelo de tubo enmarcado por un listón, que sigue la trayectoria de la hélice.

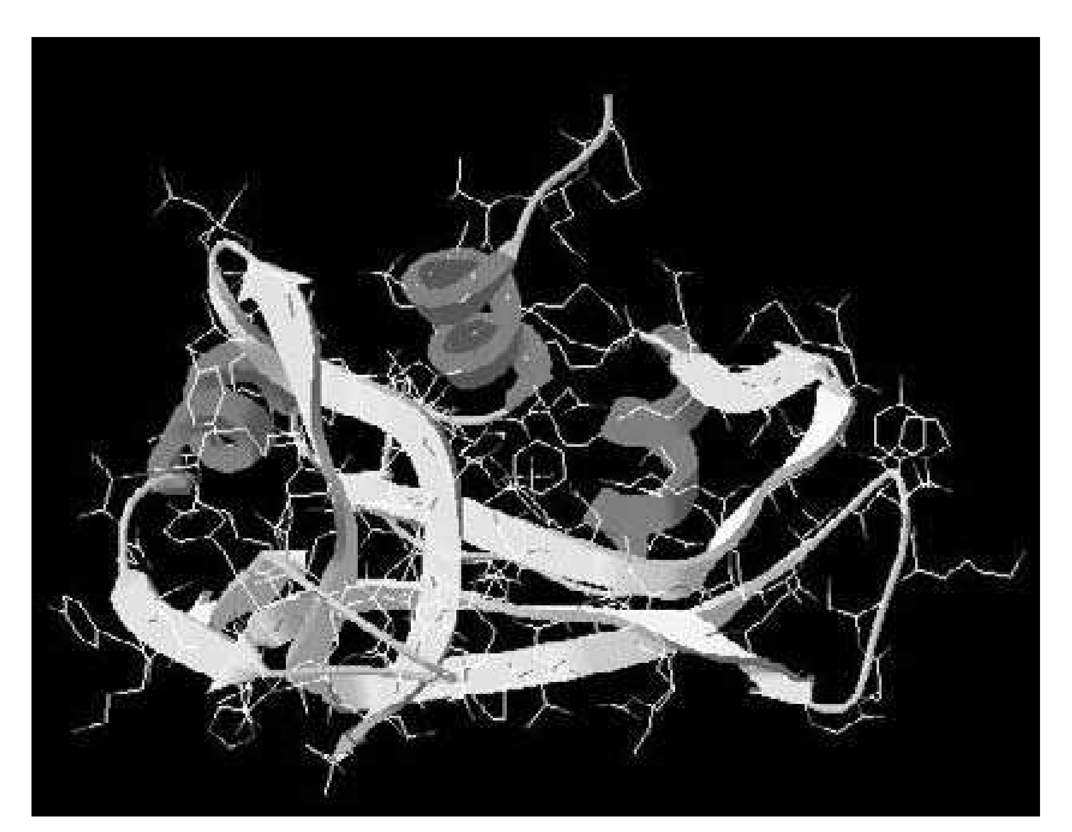


FIGURA 27.16 Modelo molecular de la ribonucleasa. Los listones oscuros identifican las secuencias donde la estructura secundaria es una hélice α, y los listones más claros indican las hebras de lámina β. Las puntas de flecha apuntan en dirección desde el N-terminal hacia el C-terminal. (Vea sección a color, p. C-17.)

La mayoría de las proteínas no se pueden describir en función de una sola estructura secundaria. Más bien son mezclas de hélice α y lámina β, intercaladas con regiones de **espirales aleatorias** que no siguen un patrón regular. La figura 27.16 muestra un modelo de la ribonucleasa, enzima que cataliza la hidrólisis del ARN. Las regiones helicoidales se muestran en rojo, las láminas β en amarillo. De los 124 aminoácidos en esta proteína, 24 están representados en tres secciones de hélice α. Hay dos láminas β, una con tres hebras y con 21 aminoácidos, y la otra con cuatro hebras y 20 aminoácidos. Las hebras de cada lámina β pertenecen a la misma cadena, y se acercan a la distancia de formación de puentes de hidrógeno por la forma en que está doblada la cadena. En realidad, la formación de puentes de hidrógeno como éstos es uno de los factores que contribuye al pliegue de la cadena.

27.20 ESTRUCTURA TERCIARIA DE POLIPÉPTIDOS Y PROTEÍNAS

La forma en que se dobla una cadena de proteína es su **estructura terciaria**, y afecta tanto a sus propiedades físicas como a su función biológica. Las dos categorías principales de estructura terciaria de proteínas son la **fibrosa** y la **globular**.

1. Las proteínas fibrosas son haces de filamentos alargados de cadenas proteínicas, y son insolubles en agua.
2. Las proteínas globulares son aproximadamente esféricas, y son solubles en agua, o forman dispersiones coloidales en ella.

La estructura primaria de una proteína, que es su secuencia de aminoácidos, es el principal determinante de su estructura terciaria. También la estructura secundaria contribuye, porque limita la cantidad de conformaciones disponibles para una cadena de polipéptidos.

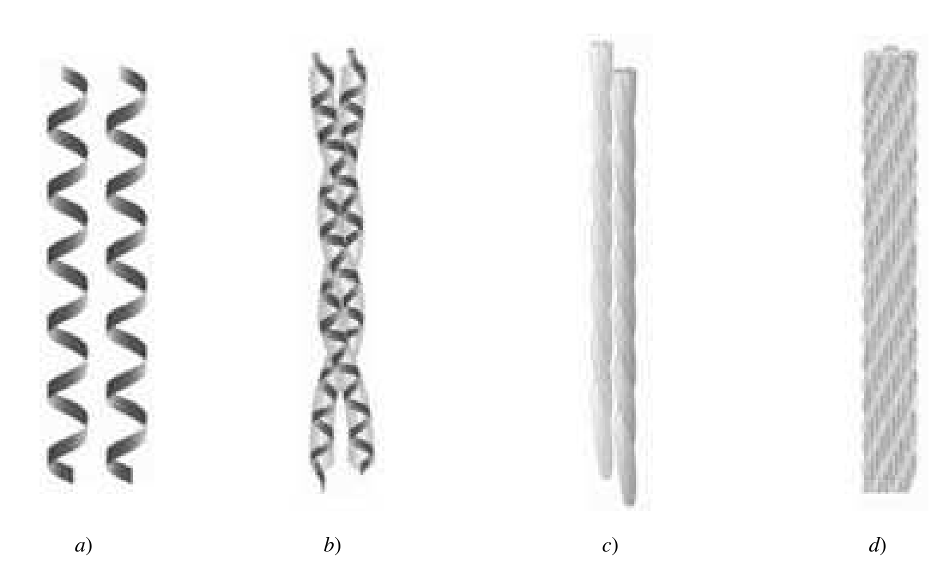


FIGURA 27.17 α-queratina. Dos hélices α *a*) se combinan para formar una espiral enrollada *b*). Un par de espirales enrolladas es un protofilamento *c*). Cuatro protofilamentos forman un filamento *d*), que es el material estructural con el que se ensambla la proteína fibrosa.

Las proteínas fibrosas, al ser insolubles en agua, tienen con frecuencia una función estructural de protección. Las proteínas fibrosas más conocidas son las queratinas y el colágeno. La α-queratina (figura 27.17) se basa en la estructura secundaria en hélice α, y es el componente estructural proteínico del cabello, lana, uñas, garras, picos, cuernos y la capa externa de la piel. La β-queratina se basa en la estructura secundaria en lámina β, y se encuentra en la seda y la fibroína. La L-cisteína es muy abundante en las queratinas, pueden ser más de 20% de los aminoácidos presentes. El colágeno se encuentra principalmente en el tejido conectivo (cartílagos y tendones) y tiene estructura en triple hélice.

Entre las proteínas globulares está la mayoría de las enzimas, y funcionan en ambientes acuosos. Por ejemplo, 65% de la masa de la mayoría de las células es agua. Cuando se colocan en agua, los materiales no polares, incluyendo las cadenas laterales no polares de los aminoácidos, hacen que las moléculas vecinas de agua adopten un arreglo más ordenado y se reduzca la entropía del agua. A esto se le llama **efecto hidrofóbico**. El valor de ΔS negativo desfavorable se modera si la proteína adopta una forma esférica, que coloca a las cadenas laterales no polares en el interior y las polares en la superficie. De los diversos arreglos globulares, el que mejor compensa el costo de entropía con fuerzas de atracción entre las cadenas laterales, es la estructura terciaria que adopta la proteína en su estado normal, o **estado nativo**.

La tabla 27.4 presenta una lista de las fuerzas de atracción que influyen más sobre la estructura terciaria de las proteínas. La más intensa de ellas es el enlace covalente S—S, que une a dos residuos de cisteína. Este *puente disulfuro* se puede formar entre los grupos $—CH_2SH$ de dos cisteínas que, aunque puedan estar alejados entre sí respecto a la secuencia de aminoácidos, se hacen vecinos cuando se dobla la cadena. La formación del enlace disulfuro que los une estabiliza el arreglo local plegado. Una proteína globular típica tiene sólo una pequeña cantidad de puentes disulfuro. De los 124 aminoácidos en la ribonucleasa (figura 27.16, sección 27.19), 6 son cisteínas, y cada uno participa en un puente disulfuro; un puente une Cis-26 con Cis-84, otro Cis-58 con Cis-110, y un tercero une Cis-65 con Cis-72.

Las interacciones no covalentes son mucho más débiles que el enlace covalente S—S. Entre ellas, la atracción electrostática entre cadenas laterales con carga positiva y negativa, llamada puente salino, es la más fuerte, y le siguen los puentes de hidrógeno, y después las fuerzas de van der Waals. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la contribución total de las diversas fuerzas no sólo depende de la magnitud de una interacción, sino también de su cantidad. Quizá los puentes disulfuro sean fuertes, pero en general hay pocos de ellos. Las fuerzas de van der Waals son débiles, pero su cantidad es mayor que todas las demás fuerzas de atracción intermolecular.

TABLA 27.4 Interacciones covalentes y no covalentes entre cadenas laterales de aminoácidos en las proteínas

Descripción	Tipo de interacción	Ejemplo
Covalente		
Puente disulfuro	Enlace S—S entre dos cisteínas	CisS —SCis
No covalente		
Puente salino	Atracción electrostática entre iones con cargas opuestas	Asp---Arg
Puente de hidrógeno	El H polarizado positivamente del grupo O—H o N—H interacciona con un átomo electronegativo (O o N)	Gln---Ser
Van der Waals	Atracción entre dipolo inducido/dipolo inducido (fuerza de dispersión) entre cadenas laterales no polares	Val---Fen

PROBLEMA 27.24

La tabla 27.4 muestra un puente salino entre el ácido aspártico y la arginina. Trace la atracción electrostática análoga entre lisina y un aminoácido de la tabla 27.1, que no sea ácido aspártico.

Conocer la forma en que la cadena de proteína está plegada es clave para comprender la forma en que una enzima cataliza una reacción. En general, los procesos bioquímicos se relacionan con los tipos básicos de reacción de la química orgánica, e implican intermediarios clave similares. Sin embargo, las reacciones son mucho más rápidas y más selectivas. Al proponer un mecanismo de reacción catalizada por enzimas, por ejemplo, la hidrólisis de amidas o de ésteres, se acostumbra suponer que se efectúa a través del intermediario tetraédrico, y que después se modifica el mecanismo normal de sustitución nucleofílica en el acilo asignando diversas funciones catalíticas a determinadas cadenas laterales de aminoácido en la enzima.

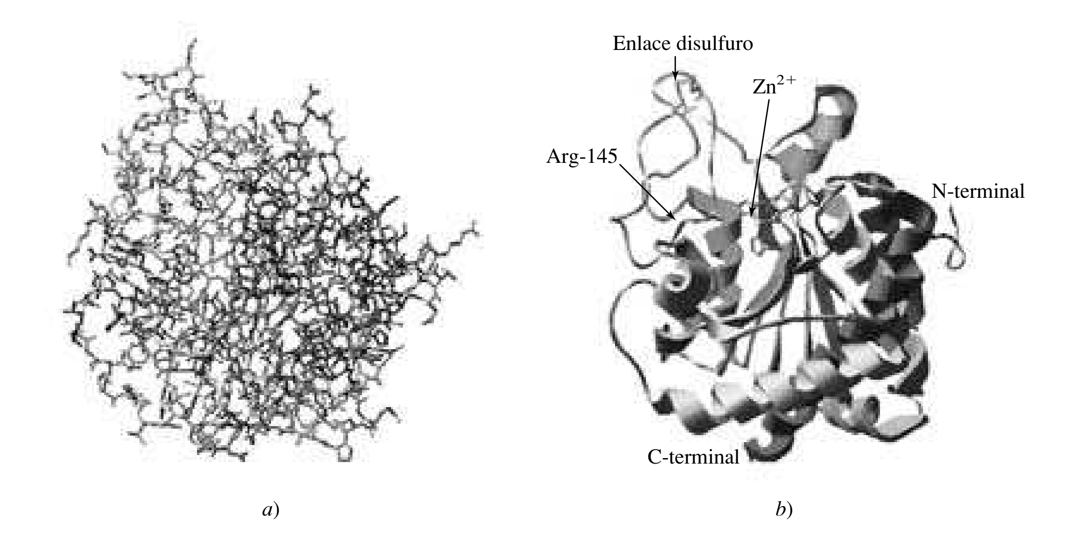


FIGURA 27.18 Estructura de la carboxipeptidasa, mostrada como *a*) modelo de barras y *b*) diagrama de listones. La propiedad más evidente que ilustra *a*) es la forma globular de la enzima. El diagrama de listones subraya el plegamiento de la cadena. (Vea sección a color, p. C-15.)

Se vio en la sección 27.10, que la carboxipeptidasa A cataliza la hidrólisis del enlace peptídico con el aminoácido C-terminal de los polipéptidos. La carboxipeptidasa A es una *metaloproteína*; contiene un ion Zn^{2+} que es esencial para su actividad catalítica. La estructura cristalina de la carboxipeptidasa por rayos X (figura 27.18) indica que este ion Zn^{2+} está en una cavidad hidrofóbica cerca del centro de la enzima, donde se mantiene por coordinación con un residuo de ácido glutámico (Glu-72) y dos histidinas (His-69 e His-196). Es la misma región, llamada *sitio activo*, donde se une el sustrato. En el caso de la carboxipeptidasa, el sustrato es un péptido, en especial uno con un aminoácido hidrofóbico C-terminal, como la fenilalanina o la tirosina. Además de ser hidrofóbico, al igual que el sitio activo, el sustrato está unido por atracción electrostática entre su carboxilato, con carga negativa, y la cadena lateral de Arg-145, con carga positiva. En el mecanismo 27.5 se muestran las interacciones de las cadenas laterales de la carboxipeptidasa A con Zn^{2+} y un péptido, y después se describe el mecanismo para la ruptura del enlace peptídico con el aminoácido terminal. Se implicaron cadenas laterales distintas a las mostradas en el mecanismo 27.5, pero se han omitido. La característica principal del mecanismo es su relación con el mecanismo de sustitución nucleofílica en el acilo (se comporta de acuerdo con ella). La enzima no sólo une al sustrato con funciones catalíticamente activas en el sitio activo, sino que, al estabilizar el intermediario tetraédrico, baja la energía de activación de su formación y aumenta la velocidad de la reacción.

27.21 COENZIMAS

El número de procesos químicos en que pueden participar las cadenas laterales de las proteínas es muy limitado. Entre ellos, destacan más la donación de protones, sustracción de protones y adición nucleofílica a grupos carbonilo. En muchos procesos biológicos se requiere una mayor variedad de la reactividad, y con frecuencia las proteínas actúan en combinación con sustancias que no son proteínas, para efectuar las reacciones necesarias. A esas sustancias se les llama **cofactores**, y pueden ser orgánicas o inorgánicas y unirse fuerte o débilmente con la enzima. Entre los cofactores que son moléculas orgánicas, se aplica el término **coenzimas** a los que no están unidos en forma covalente con la enzima, y **grupos prostéticos** a los que sí están. Por ejemplo, si actúan solas, las proteínas no tienen la funcionalidad necesaria de los agentes oxidantes o reductores efectivos. Sin embargo, pueden catalizar oxidaciones y reducciones biológicas en presencia de una coenzima adecuada. En secciones anteriores se han visto numerosos ejemplos de esas reacciones, donde la coenzima NAD^+ actuaba como agente oxidante, y otras en donde NADH actuaba como agente reductor.

El 5′-fosfato de piridoxal (sección 27.6) es una coenzima.

MECANISMO 27.5 Hidrólisis catalizada por carboxipeptidasa

Mecanismo: El mecanismo describe las etapas principales de la hidrólisis de un péptido catalizada por carboxipeptidasa, donde el aminoácido C-terminal es fenilalanina. Transferencias de protones acompañan a las etapas 2 y 4, pero no se muestran. Sólo se muestran las interacciones principales del sustrato con las cadenas laterales de la carboxipeptidasa, si bien otras cadenas laterales pueden intervenir también.

Etapa 1: El péptido toma su posición en el sitio activo debido a un enlace electrostático entre el carboxilato C-terminal, con carga negativa, y una cadena lateral de arginina, con carga positiva, en la enzima. También en el sitio activo, el Zn^{2+} se acopla por medio de interacciones de ácido de Lewis/base de Lewis con His-69 e His-196, y una atracción electrostática con el carboxilato de Glu-72, con carga negativa. Esos ligandos se ven aquí, pero se omitirán en los pasos siguientes para mayor simplicidad.

Etapa 2: El agua se adiciona al grupo carbonilo del enlace peptídico. La rapidez de esta adición nucleofílica se acelera por la coordinación del oxígeno carbonílico con el Zn^{2+} o con uno de los protones de N—H, de Arg-127 (que no se muestra). El producto es un intermediario tetraédrico estabilizado por coordinación con el zinc. La estabilización del intermediario tetraédrico puede ser el factor principal de la gran velocidad de la hidrólisis catalizada por la carboxipeptidasa.

Etapa 3: El intermediario tetraédrico se disocia y forma el aminoácido C-terminal (fenilalanina, en este caso). En los pasos siguientes se restaura el sitio activo.

FIGURA 27.19 Grupo hem, representado en *a*) como un dibujo estructural, y en *b*) como un modelo espacial. Este modelo espacial muestra el arreglo en el mismo plano de los grupos que rodean al hierro. (Vea sección a color, p. C-18.)

El grupo hem (figura 27.19) es un grupo prostético en el que el hierro(II) está coordinado con los cuatro átomos de nitrógeno de un tipo de sustancia aromática tetracíclica llamada *porfirina*. La proteína que almacena oxígeno en los músculos, la mioglobina, representada esquemáticamente en la figura 27.20, está constituida por un grupo hem rodeado por una proteína de 153 aminoácidos. Cuatro de los seis sitios de coordinación disponibles del Fe^{2+} son ocupados por los nitrógenos de la porfirina, uno por un residuo de histidina de la proteína, y el último por una molécula de agua. La mioglobina almacena el oxígeno obtenido de la sangre por la formación de un complejo $Fe—O_2$. El oxígeno desplaza al agua como sexto ligando en el hierro, y se queda allí hasta que sea necesario. La proteína sirve como recipiente para el grupo hem y evita la oxidación del Fe^{2+} a Fe^{3+}, que es un estado de oxidación en el que el hierro pierde su capacidad de unirse con el oxígeno. Separadas, ni el grupo hem ni la proteína se unen con oxígeno en solución acuosa; juntas, lo hacen muy bien.

27.22 ESTRUCTURA CUATERNARIA DE LAS PROTEÍNAS: HEMOGLOBINA

Más que existir en forma de una sola cadena de polipéptido, algunas proteínas son conjuntos de dos o más cadenas. La forma en que estas subunidades están organizadas se llama **estructura cuaternaria** de la proteína.

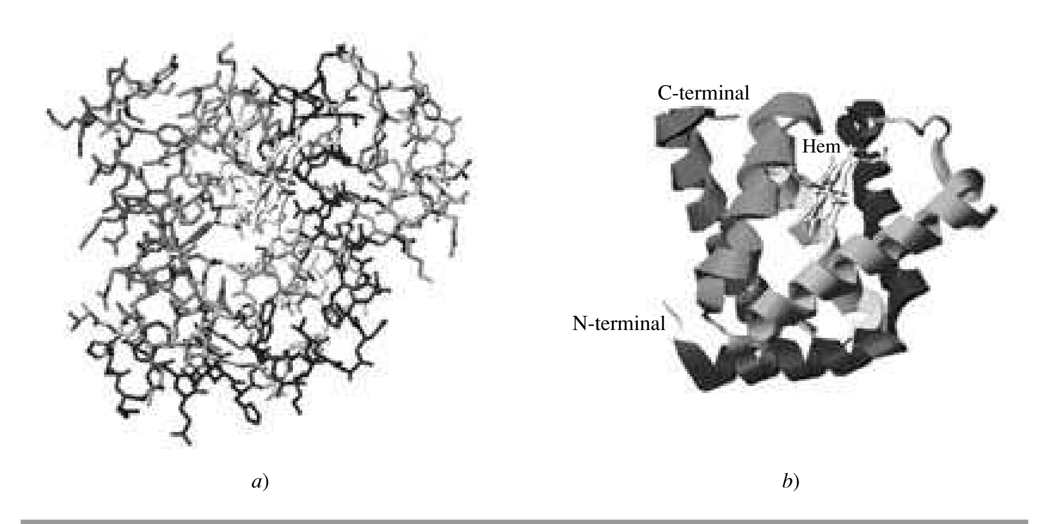


FIGURA 27.20 La estructura de la mioglobina, en el esperma de ballena, mostrada como *a*) modelo de barras y *b*) diagrama de listones. Hay cinco regiones separadas de la hélice α en la mioglobina, que se muestran en distintos colores para distinguirlas con más claridad. La parte del grupo hem se incluye en ambas figuras, pero es más fácil ubicarla en el diagrama de listones, así como la cadena lateral de histidina, que está unida al hierro del grupo hem. (Vea sección a color, p. C-18.)

¡Oh, NO! ¡Es inorgánico!

El aminoácido L-arginina sufre una conversión bioquímica interesante.

$$H_2N\overset{\overset{+}{N}H_2}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CH_2CH_2\underset{\underset{+NH_3}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^- \longrightarrow$$

L-Arginina

$$H_2N\overset{\overset{O}{\|}}{C}NHCH_2CH_2CH_2\underset{\underset{+NH_3}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^- + NO$$

L-Citrulina Óxido nítrico

Nuestra experiencia nos condiciona a enfocarnos en los componentes orgánicos de la reacción, L-arginina y L-citrulina, y poner menos atención al producto inorgánico, el óxido nítrico (monóxido de nitrógeno, NO). Sin embargo, hacerlo significa pasar por alto uno de los descubrimientos más importantes en biología, en el último cuarto del siglo XX.

La historia comienza con el bien conocido uso de la nitroglicerina para tratar el dolor de pecho que caracteriza a la angina, estado común en enfermedades como la aterosclerosis, en el que el flujo reducido de la sangre al músculo cardiaco mismo hace que reciba una cantidad insuficiente de oxígeno. Al poner una tableta de nitroglicerina bajo la lengua se obtiene un rápido alivio, porque se dilatan los vasos sanguíneos que alimentan al corazón. Varios otros compuestos nitrogenados, como el nitrito de amilo y el nitroprusiato de sodio tienen un efecto similar.

$$O_2NOCH_2\underset{\underset{ONO_2}{|}}{C}HCH_2ONO_2$$

Nitroglicerina

$$(CH_3)_2CHCH_2CH_2ONO$$

Nitrito de amilo

$$Na_2[O{=}N{-}Fe(CN)_5]$$

Nitroprusiato de sodio

Ferid Murad, quien demostró que todas estas sustancias eran fuentes de NO, propuso en 1977 una base química de su acción como el agente activo.

Tres años después, Robert F. Furchgott descubrió que el relajamiento de los músculos lisos, por ejemplo, las paredes de los vasos sanguíneos, era estimulado por una sustancia desconocida producida en el recubrimiento (el *endotelio*) de los vasos sanguíneos. Llamó a esta sustancia el *factor relajante dependiente del endotelio,* o EDRF (de *endothelium-dependent relaxing factor*); en 1986 demostró que el EDRF era NO. Louis J. Ignarro llegó a la misma conclusión más o menos al mismo tiempo. Salvador Moncada dio más respaldo a la conclusión al demostrar que en realidad las células endoteliales sí producían NO, y que la responsable de esto era la conversión de L-arginina en L-citrulina.

El escepticismo inicial que generó la idea de que NO, que *a*) es un gas, *b*) es tóxico, *c*) es inorgánico y *d*) es un radical libre, pudiera ser un mensajero bioquímico desapareció rápidamente. Una avalancha de resultados confirmaron no sólo el papel del NO en el relajamiento de los músculos lisos, sino que se agregaron más ejemplos a una lista en crecimiento continuo de procesos bioquímicos estimulados por el NO. La digestión se facilita con la acción del NO sobre los músculos intestinales. El fármaco Viagra (*sildenafil*), que se prescribe para el tratamiento de la disfunción eréctil, funciona aumentando la concentración de una hormona, cuya liberación la inicia el NO. Una teoría de que el NO interviene en la memoria a largo plazo tiene respaldo en el hecho de que el cerebro es una rica fuente de la enzima *óxido nítrico sintasa* (NOS), que cataliza la formación de NO a partir de la L-arginina. El NO incluso interviene en el brillo de las luciérnagas. Brillan sin parar cuando se les pone en un frasco con NO, pero nunca brillan cuando se toman medidas para absorber el NO.

La identificación del NO como molécula señaladora en los procesos biológicos justificaba, claro está, un premio Nobel. El único misterio era quién lo recibiría. Con frecuencia, los premios Nobel se comparten, pero nunca entre más de tres personas. Aunque fueron cuatro los investigadores, Murad, Furchgott, Ignarro y Moncada, quienes hicieron importantes aportaciones, el comité Nobel siguió la tradición y sólo reconoció a los tres primeros con el premio Nobel 1988 de Fisiología y Medicina.

La **hemoglobina** es la proteína portadora de oxígeno en la sangre. Se une al oxígeno en los pulmones y la transporta a los músculos, donde lo almacena la mioglobina. La hemoglobina se une al oxígeno en una forma muy semejante a como lo hace la mioglobina, usando el grupo hemo como grupo prostético. Sin embargo, la hemoglobina es mucho mayor que la mioglobina; tiene un peso molecular de 64 500, mientras que el de la mioglobina es 17 500; la hemoglobina contiene cuatro unidades del grupo hem, y la mioglobina sólo una. La hemoglobina es un conjunto de cuatro grupos hem y cuatro cadenas proteicas, que incluyen dos cadenas idénticas llamadas *cadenas alfa*, y dos cadenas idénticas llamadas *cadenas beta*.

Un artículo titulado “Hemoglobin, its Occurrence, Structure, and Adaptation” apareció en la edición de marzo de 1982 del *Journal of Chemical Education*, pp. 173-178.

Algunas sustancias, como el CO, forman enlaces fuertes con el hierro del grupo hem, suficientemente fuertes como para desplazar de ella al O_2. El monóxido de carbono se enlaza 30 a 50 veces con más eficacia que el oxígeno con la mioglobina, y cientos de veces más que el

oxígeno con la hemoglobina. La fuerte unión del CO en el sitio activo interfiere con la capacidad del grupo hem para efectuar su tarea biológica de transportar y almacenar oxígeno, con resultados potencialmente letales.

En el caso de la alteración genética *anemia de células falciformes* se observa la forma en que la función depende de la estructura. Esta anemia es una enfermedad debilitante, a veces fatal, en la que los glóbulos rojos se distorsionan (son *falciformes*) e interfieren con el flujo sanguíneo por los capilares. Es el resultado de la presencia de una hemoglobina anormal en las personas afectadas. La estructura primaria de la cadena beta de la hemoglobina normal y la falciforme difieren en un solo aminoácido, entre 146; la hemoglobina falciforme tiene valina, en lugar de ácido glutámico, como sexto residuo a partir del N-terminal de la cadena β. Un cambio mínimo en la secuencia de los aminoácidos ¡puede producir un resultado amenazador para la vida! Esta modificación se controla genéticamente, y es probable que se haya establecido en la reserva genética porque los portadores de esta particularidad son más resistentes a la malaria.

27.23 RESUMEN

Este capítulo trata acerca de las **proteínas**. En la primera mitad se describen las unidades estructurales de las proteínas, pasando por **aminoácidos** y **péptidos**. En la segunda mitad se estudian las proteínas mismas.

Sección 27.1 Los 20 aminoácidos de la tabla 27.1 son las unidades estructurales de las proteínas. Todos son α-aminoácidos.

Sección 27.2 A excepción de la glicina, que es aquiral, todos los α-aminoácidos de la tabla 27.1 son quirales, y tienen la configuración L en el carbono α.

Sección 27.3 La estructura más estable de un aminoácido neutro es como **ion dipolar**. El pH de una solución acuosa, al cual la concentración del ion dipolar es máxima, se llama punto isoeléctrico (pI).

$$\begin{array}{c} CO_2^- \\ H_3\overset{+}{N}-\!\!\!\!\!-\!\!\!+\!\!\!-\!\!\!\!\!-H \\ CH(CH_3)_2 \end{array}$$

Proyección de Fischer de
L-valina, en su forma de ion dipolar

Sección 27.4 Los aminoácidos se sintetizan en el laboratorio a partir de

1. α-Haloácidos, por reacción con amoniaco
2. Aldehídos, por reacción con amoniaco y iones cianuro (la síntesis de Strecker)
3. Halogenuros de alquilo, por reacción con el anión enolato derivado del acetamidomalonato de dietilo

Sección 27.5 Los aminoácidos participan en reacciones características del grupo amino (por ejemplo, formación de amidas) y del grupo carboxilo (por ejemplo, esterificación). Las cadenas laterales de los aminoácidos participan en reacciones características de los grupos funcionales que contienen.

Sección 27.6 Entre las reacciones bioquímicas de los α-aminoácidos, en varias interviene el 5′-fosfato de piridoxal como coenzima. Esas reacciones implican enlaces con el carbono α e incluyen transaminación, descarboxilación y racemización.

Sección 27.7 Un enlace amida entre dos α-aminoácidos se llama **enlace peptídico**. Por convención, los nombres de los péptidos se dicen y se escriben comenzando en el N-terminal.

$$H_3\overset{+}{N}\underset{\displaystyle CH_3}{CH}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—NH\underset{\displaystyle CH_2SH}{CH}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}—NHCH_2CO_2^-$$

Ala-Cis-Gli (ACG)

Alanilcisteinilglicina

Sección 27.8 La **estructura primaria** de un péptido es su secuencia de aminoácidos, más cualquier enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína. La estructura primaria se determina mediante un método sistemático, en el que se rompe la proteína en fragmentos más pequeños, y hasta en aminoácidos individuales. Los fragmentos más pequeños se secuencian y la secuencia principal se deduce determinando regiones de traslape entre los péptidos menores.

Sección 27.9 La hidrólisis completa de un péptido produce una mezcla de aminoácidos. Un **analizador de aminoácidos** identifica los aminoácidos individuales y determina sus relaciones molares.

Sección 27.10 La hidrólisis selectiva se puede hacer usando coenzimas que catalicen la ruptura en enlaces peptídicos específicos.

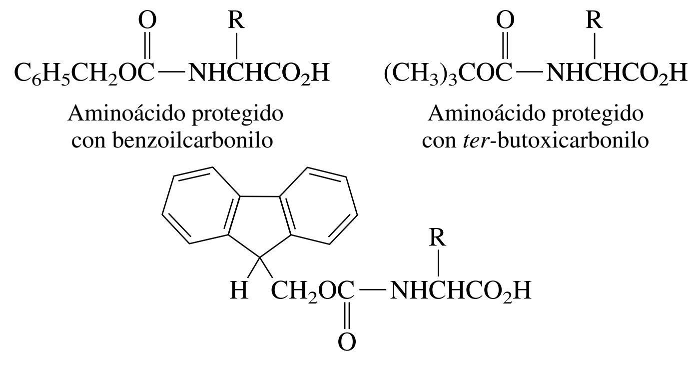
Sección 27.11 Se puede usar la hidrólisis catalizada por carboxipeptidasa para identificar al aminoácido C-terminal. El N-terminal se determina por métodos químicos. Un reactivo que se usa para ello es el reactivo de Sanger, 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno (vea la figura 27.8).

Sección 27.12 El procedimiento descrito en las secciones 27.8 a 27.11 se usó para determinar la secuencia de aminoácidos en la insulina.

Sección 27.13 En los métodos modernos para secuenciar péptidos se sigue una estrategia parecida a la que se empleó para secuenciar la insulina, pero están automatizados y se pueden efectuar en pequeña escala. Una propiedad clave es la identificación repetitiva del N-terminal, usando la **degradación de Edman**.

Sección 27.14 En la síntesis de un péptido de secuencia prescrita es necesario usar grupos protectores que minimicen la cantidad de reacciones posibles.

Sección 27.15 Los grupos protectores del amino incluyen al *benciloxicarbonilo* (Z), ter-*butoxicarbonilo* (Boc) y *9-fluorenilmetoxicarbonilo* (FMOC).



Aminoácido protegido con benzoilcarbonilo

Aminoácido protegido con *ter*-butoxicarbonilo

Aminoácido protegido con 9-fluorenilmetoxicarbonilo

Para eliminar al grupo protector benciloxicarbonilo, o al *ter*-butoxicarbonilo se puede usar bromuro de hidrógeno. El grupo protector benciloxicarbonilo también se puede eliminar por hidrogenólisis catalítica. El FMOC se elimina con una base.

Sección 27.16 Por lo común se protegen los grupos carboxilo como éster bencílico, metílico o etílico. Normalmente se usa hidrólisis en base diluida para desproteger los ésteres metílicos y etílicos. Los grupos protectores bencilo se eliminan por hidrogenólisis.

Sección 27.17 La formación de un enlace peptídico entre un aminoácido protegido que tenga un grupo carboxilo libre y un aminoácido protegido que tenga un grupo amino libre se puede efectuar con ayuda de *N,N′*-diciclohexilcarbodiimida (DCCI).

$$\underset{\substack{| \\ R}}{\text{ZNHCHCOH}} + \underset{\substack{| \\ R'}}{\text{H}_2\text{NCHCOCH}_3} \xrightarrow{\text{DCCI}} \text{ZNHCHC—NHCHCOCH}_3$$

(Los grupos CO llevan $\overset{O}{\|}$; R y R′ sobre los carbonos α.)

Sección 27.18 En el método de Merrifield, el grupo carboxilo de un aminoácido se ancla a un soporte sólido, y la cadena se agranda un aminoácido cada vez. Cuando se han adicionado todos los residuos de aminoácido, el polipéptido se separa del soporte sólido.

Sección 27.19 Dos **estructuras secundarias** de las proteínas tienen importancia especial. La *lámina β plegada* está estabilizada por puentes de hidrógeno entre grupos N—H y C═O de cadenas adyacentes. La *hélice α* está estabilizada por puentes de hidrógeno dentro de una misma cadena de polipéptido.

Sección 27.20 El plegado de una cadena peptídica es su **estructura terciaria**. La estructura terciaria tiene una influencia muy grande sobre las propiedades del péptido, y sobre la función biológica que desempeña. En general, la estructura terciaria se determina con cristalografía por rayos X.

Muchas proteínas globulares son enzimas. Aceleran las velocidades de las reacciones químicas en sistemas biológicos, pero las clases de reacciones que se efectúan son las reacciones fundamentales de la química orgánica. Una forma en que las enzimas aceleran esas reacciones es acercando entre sí las funciones que reaccionan, en presencia de funciones catalíticamente activas de la proteína.

Sección 27.21 Con frecuencia, las funciones catalíticamente activas de una enzima no son más que donadores de protones y aceptores de protones. En muchos casos una proteína actúa en cooperación con una **coenzima**, que es una molécula pequeña y tiene la funcionalidad adecuada para efectuar un cambio químico, que de otra forma no podría realizar la proteína sola.

Sección 27.22 Muchas proteínas consisten en dos o más cadenas, y la forma en que se organizan las diversas unidades en el estado nativo de la proteína se llama **estructura cuaternaria**.

PROBLEMAS

27.25 El anillo de imidazol de la cadena lateral en la histidina actúa como aceptor de protones en ciertas reacciones catalizadas por enzimas. ¿Cuál es la forma protonada más estable del residuo de histidina, la A o la B? ¿Por qué?

H N HN+ CH$_2$CHC O NH

A

H H N+ N CH$_2$CHC O NH

B

27.26 Dos α-aminoácidos son precursores biosintéticos de las penicilinas. ¿Cuáles son?

H$_2$N S CH$_3$ CH$_3$ O N CO$_2$H

27.27 *a*) Use los datos de la tabla 27.2, y la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular $\frac{[A]}{[B]}$ a pH = 7.

A: $^+NH_3$, O^-, O

B: NH_2, O^-, O

b) ¿A qué pH es máxima [A]?

27.28 Los α-aminoácidos no son los únicos compuestos que existen en forma de iones dipolares. El ácido *p*-aminobencenosulfónico (ácido sulfanílico) normalmente se escribe en la forma que se muestra, pero su forma como ion dipolar es más estable. Escriba una fórmula estructural para el ion dipolar.

H_2N—C_6H_4—SO_3H

27.29 La putrescina es un producto del metabolismo de la arginina. Sugiera estructuras razonables de citrulina y de ornitina. Las fórmulas moleculares aparecen para los compuestos tal como existen a un pH = 7; la carga neta en la citrulina es cero, en la ornitina es +1 y en la putrescina es +2.

Arginina ($C_6H_{15}N_4O_2$) ⟶ Citrulina ($C_6H_{13}N_3O_3$) ⟶ Ornitina ($C_5H_{13}N_2O_2$) ⟶ Putrescina ($C_4H_{14}N_2$)

27.30 El acrilonitrilo ($H_2C{=}CHC{\equiv}N$) sufre fácilmente adición conjugada cuando se trata con reactivos nucleofílicos. Describa una síntesis de β-alanina ($H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CO_2^-$) que aproveche lo anterior.

27.31 *a*) La isoleucina se ha preparado con la siguiente secuencia de reacciones. Escriba la estructura de los compuestos A a D, aislados como intermediarios en esta síntesis.

$$CH_3CH_2CH(Br)CH_3 \xrightarrow[\text{etóxido de sodio}]{\text{malonato de dietilo}} A \xrightarrow[\text{2. HCl}]{\text{1. KOH}} B\ (C_7H_{12}O_4)$$

$$B \xrightarrow{Br_2} C\ (C_7H_{11}BrO_4) \xrightarrow{\text{calor}} D \xrightarrow[H_2O]{NH_3} \text{isoleucina (racémica)}$$

b) Se ha usado un procedimiento análogo para preparar fenilalanina. ¿Qué halogenuro de alquilo escogería usted como materia inicial para esta síntesis?

27.32 La hidrólisis del compuesto siguiente, en ácido clorhídrico concentrado durante varias horas a 100°C produce uno de los aminoácidos de la tabla 27.1. ¿Cuál? ¿Es ópticamente activo?

N(ftalimida)—$C(COOCH_2CH_3)_2$—$CH_2COOCH_2CH_3$

27.33 Si sintetizara el tripéptido Leu-Fen-Ser a partir de aminoácidos preparados por la síntesis de Strecker, ¿cuántos estereoisómeros esperaría que se formaran?

27.34 ¿Cuántos picos esperaría usted ver en la gráfica después del análisis de aminoácidos en la bradicinina?

Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg

Bradicinina

27.35 En el análisis automatizado de los aminoácidos de péptidos que contienen residuos de asparagina (Asn) y glutamina (Gln) se obtiene un pico que corresponde al amoniaco. ¿Por qué?

27.36 ¿Cuáles son los productos de cada una de las reacciones siguientes? Su respuesta debe explicar todos los residuos de aminoácidos de los péptidos de partida.

a) Reacción de Leu-Gli-Ser con 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno

b) Hidrólisis del compuesto obtenido en la parte *a*) en ácido clorhídrico concentrado (100°C)

c) Tratamiento de Ile-Glu-Fen con $C_6H_5N{=}C{=}S$, seguido por bromuro de hidrógeno en nitrometano

d) Reacción de Asn-Ser-Ala con cloruro de benciloxicarbonilo

e) Reacción del producto de la parte *d*) con *p*-nitrofenol y *N*,*N*′-diciclohexilcarbodiimida

f) Reacción del producto de la parte *e*) con el éster etílico de la valina

g) Hidrogenólisis del producto de la parte *f*) por reacción con H_2 sobre paladio

27.37 Los primeros 32 aminoácidos a partir del N-terminal de la *angiogenina bovina*, una proteína, se determinaron por degradación de Edman, y tienen la secuencia:

AQDDYRYIHFLTQHYDAKPKGRNDEYCFNMMK

a) Identifique los sitios de ruptura durante la hidrólisis de esta proteína, catalizada por tripsina.

b) ¿Cuáles son los sitios de ruptura cuando se usa quimotripsina?

27.38 La *somatostatina* es un tetradecapéptido del hipotálamo, que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento en la glándula hipófisis. Su secuencia de aminoácidos fue determinada por una combinación de degradaciones de Edman y experimentos de hidrólisis enzimática. Con base en los datos siguientes, deduzca la estructura primaria de la somatostatina:

1. La degradación de Edman produjo PTH-Ala.
2. La hidrólisis selectiva formó péptidos que tienen las secuencias siguientes:

   Fen-Trp

   Ter-Ser-Cis

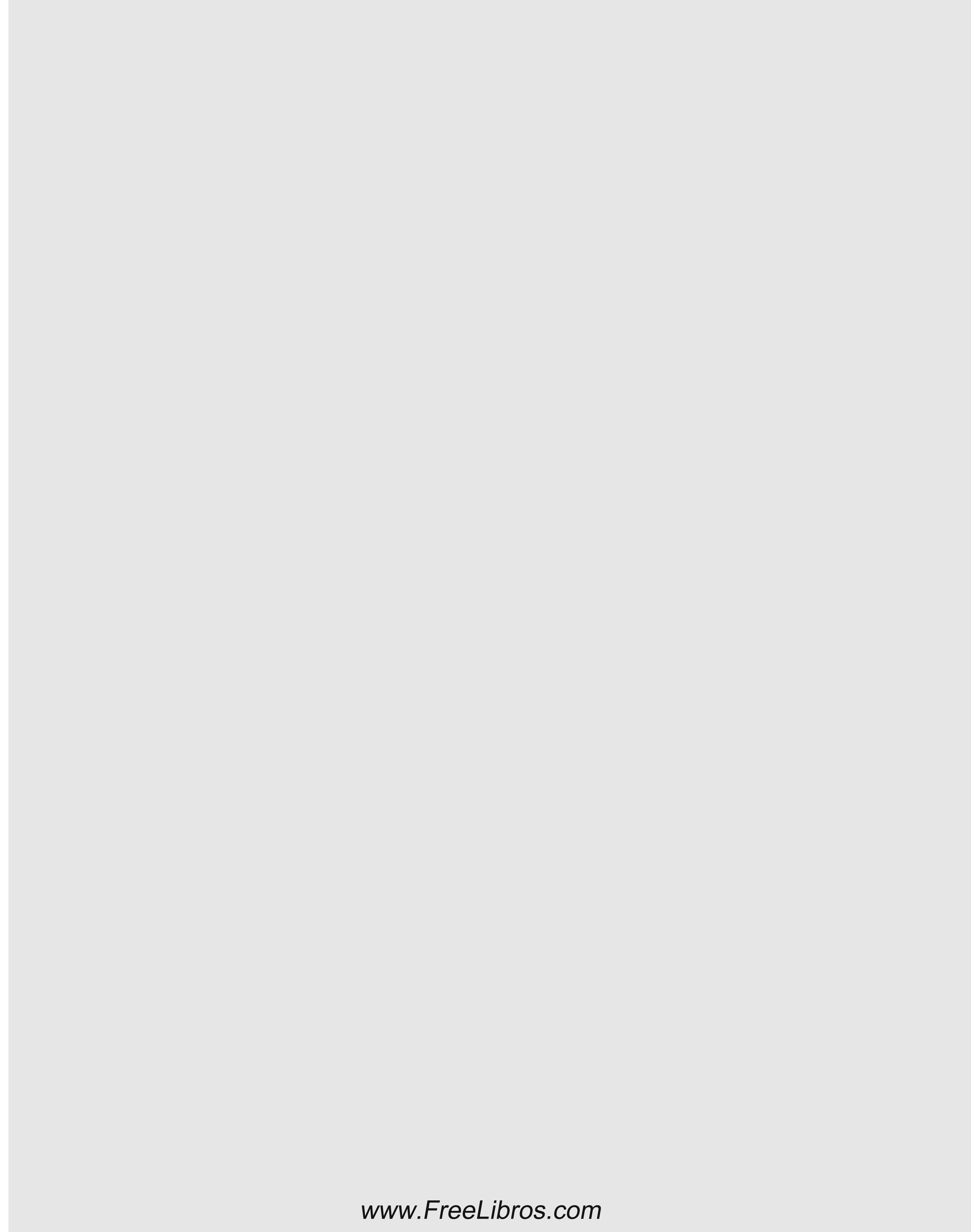
   Lis-Ter-Fen

   Ter-Fen-Ter-Ser-Cis

   Asn-Fen-Fen-Trp-Lis

   Ala-Gli-Cis-Lis-Asn-Fen
3. La somatostatina tiene un puente disulfuro.

27.39 ¿Qué aminoácido protegido anclaría usted al soporte sólido en el primer paso de una síntesis de oxitocina (vea la figura 27.7) por el método de Merrifield?





Nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos

Esbozo del capítulo

28.1 PIRIMIDINAS Y PURINAS 1180
28.2 NUCLEÓSIDOS 1183
28.3 NUCLEÓTIDOS 1185
28.4 BIOENERGÉTICA 1186
28.5 EI ATP Y LA BIOENERGÉTICA 1187
28.6 FOSFODIÉSTERES, OLIGONUCLEÓTIDOS Y POLINUCLEÓTIDOS 1188
28.7 ÁCIDOS NUCLEICOS 1190
28.8 ESTRUCTURA SECUNDARIA DEL ADN: LA DOBLE HÉLICE 1191
■ *"No ha escapado a nuestro conocimiento . . . "* 1192
28.9 ESTRUCTURA TERCIARIA DEL ADN: SUPERHÉLICES 1194
28.10 REPLICACIÓN DEL ADN 1196
28.11 ÁCIDOS RIBONUCLEICOS 1196
28.12 BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS 1201
■ *El mundo del ARN* 1202

CAPÍTULO 28

28.13 SIDA . . . 1202
28.14 SECUENCIACIÓN DEL ADN . . . 1203
28.15 EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO . . . 1206
28.16 PERFIL DE ADN Y LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA . . . 1206
28.17 RESUMEN . . . 1209
PROBLEMAS . . . 1212

En el capítulo 1 se vio que uno de los mayores logros en la primera mitad del siglo XX fue la imagen de la estructura atómica y molecular, revelada por la mecánica cuántica. En este capítulo se examinará el gran logro en la segunda mitad de ese siglo: una imagen molecular de la genética con base en la estructura y bioquímica de los ácidos nucleicos.

Los **ácidos nucleicos** son sustancias ácidas presentes en los núcleos de las células, y se conocen desde mucho antes de que se sospechara que son las sustancias primarias que intervienen en el almacenamiento, transmisión y procesamiento de la información genética. Hay dos clases de ácidos nucleicos: el ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN). Ambos son biopolímeros complicados basados en tres unidades estructurales: un carbohidrato, un enlace éster con fosfato entre los carbohidratos, y un compuesto heterocíclico aromático. A los compuestos heterocíclicos aromáticos se les llama bases púricas y pirimídicas. Se iniciará con ellas con la guía estructural siguiente:

Bases púricas y pirimídicas $\rightarrow$ nucleósidos $\rightarrow$ nucleótidos $\rightarrow$ ácidos nucleicos.

Se harán algunas pausas en el camino para examinar algunas funciones bioquímicas que realizan esos compuestos, independientemente de su función genética.

28.1 PIRIMIDINAS Y PURINAS

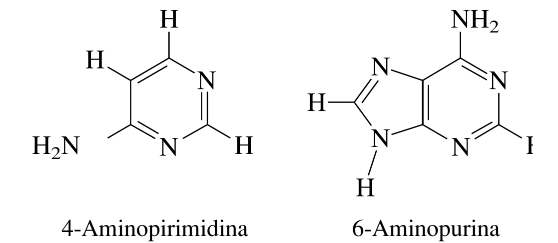
Los precursores de las "bases" que constituyen una unidad estructural clave de los ácidos nucleicos son dos compuestos heterocíclicos aromáticos nitrogenados: la **pirimidina** y la **purina**.

Pirimidina Purina

Tanto la pirimidina como la purina son planas. Observará el lector cuán importante es esa forma plana, al examinar la estructura de los ácidos nucleicos. Respecto de sus propiedades químicas, la pirimidina y la purina se asemejan a la piridina. Son bases débiles y relativamente inertes ante la sustitución electrofílica aromática.

La pirimidina y la purina no existen en la naturaleza, pero muchos de sus derivados sí. Antes de avanzar se debe señalar una diferencia estructural importante entre los derivados que contienen grupos —OH y los que tienen grupos —NH_2. La estructura de una pirimidina o purina que contiene un grupo —NH_2 es consecuencia directa de la estructura del sistema anular precursor.

La 6-aminopurina es la *adenina*, y aparecerá muchas veces en este capítulo.



4-Aminopirimidina 6-Aminopurina

Sin embargo, los compuestos correspondientes que tienen un grupo —OH se asemejan a los enoles:

4-Hidroxipirimidina 6-Hidroxipurina

y existen en sus formas cetónicas.

Forma cetónica de la 4-hidroxipirimidina

Forma cetónica de la 6-hidroxipurina

Por analogía con los fenoles, cabría esperar que los isómeros con grupos —OH en los anillos bencenoides sean más estables. Pero sucede que eso no es así, porque las formas cetónicas también son aromáticas debido a la resonancia de la amida.

Resonancia en la forma cetónica de la 4-hidroxipirimidina

Resonancia en la forma cetónica de la 6-hidroxipurina

Estas relaciones son generales. Las purinas y pirimidinas sustituidas con hidroxilo existen en sus formas cetónicas; las sustituidas con amino conservan las estructuras con un grupo amino en el anillo. Las bases pirimídicas y púricas en el ADN y en el ARN que se muestran en la tabla 28.1 siguen esta regla general. A partir de la sección 28.7 se podrá constatar lo crítico que es conocer las formas tautómeras correctas de las bases de los ácidos nucleicos.

PROBLEMA 28.1

Escriba una fórmula estructural del enol tautómero de la citosina (tabla 28.1).

PROBLEMA 28.2

Escriba una forma de resonancia de la guanina, en la que el anillo de seis miembros tiene una estructura electrónica análoga a la del benceno. Indique todos los pares no compartidos y no olvide incluir las cargas formales.

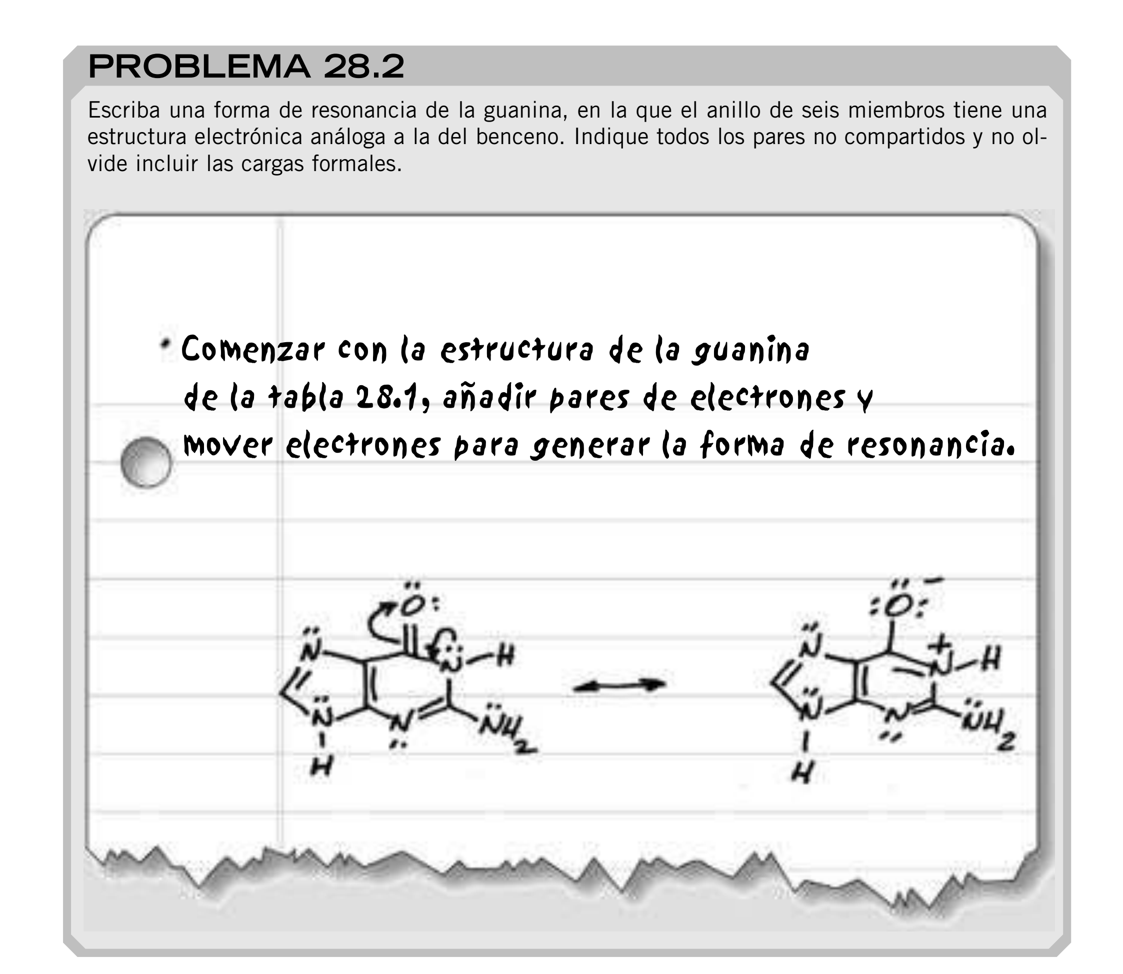


TABLA 28.1 Pirimidinas y purinas que se encuentran en el ADN o en el ARN

	Nombre	Estructura	Existencia
Pirimidinas			
	Citosina		ADN y ARN
	Timina		ADN
	Uracilo		ARN
Purinas			
	Adenina		ADN y ARN
	Guanina		ADN y ARN

Además de existir en los ácidos nucleicos, las pirimidinas y las purinas existen en la naturaleza en otras sustancias. Por ejemplo, el café es una conocida fuente de cafeína. El té contiene tanto cafeína como teobromina.

Cafeína

Teobromina

PROBLEMA 28.3

Clasifique la cafeína y la teobromina como pirimidina o purina. Una de estas sustancias no se puede isomerizar a una forma enólica; para la otra sustancia son posibles dos enoles distintos. Explique y escriba fórmulas estructurales de los enoles posibles.

Algunas pirimidinas y purinas sintéticas se usan como fármacos. El *aciclovir* fue el primer compuesto antiviral efectivo, y se usa en el tratamiento de infecciones por herpes. La 6-*mercaptopurina* es una de las sustancias que se usan en el tratamiento de la leucemia infantil, una forma de cáncer muy tratable, que se puede curar hasta en 80%.

$CH_2OCH_2CH_2OH$

Aciclovir

6-Mercaptopurina

28.2 NUCLEÓSIDOS

Los derivados más importantes de las pirimidinas y purinas son los nucleósidos. Los **nucleósidos** son *N*-glicósidos en los que un nitrógeno de pirimidina o de purina está enlazado al carbono anómero de un carbohidrato. Los nucleósidos que se muestran en la tabla 28.2 son los bloques estructurales principales de los ácidos nucleicos. En el ARN el carbohidrato componente es D-ribofuranosa; en el ADN es 2-desoxi-D-ribofuranosa.

Entre los puntos a destacar de la tabla 28.2, están los siguientes:

1. Tres de las bases (citosina, adenina y guanina) existen tanto en el ARN como en el ADN.
2. El uracilo sólo se encuentra en el ARN; la timina sólo se encuentra en el ADN.
3. El carbono anómero está unido a N-1 en los nucleósidos de pirimidina, y a N-9 en las purinas.
4. Las bases pirimídicas y púricas son cis respecto al grupo —CH_2OH del anillo de furanosa (estereoquímica β).
5. Los grupos que pueden formar puentes de hidrógeno (—NH_2 y C═O) apuntan alejándose del anillo de furanosa.

El esquema de numeración que se usa para los nucleósidos mantiene la independencia de las dos unidades estructurales. La pirimidina o la purina se numeran en la forma normal. También el carbohidrato, excepto que a cada localizador se le agrega una tilde (′). Así, la adenosina es un nucleósido de la D-ribosa, y la 2′-desoxiadenosina es un nucleósido de la 2-desoxi-D-ribosa.

PROBLEMA 28.4

El nucleósido *cordicepina* fue aislado de cultivos de *Cordyceps militaris*, y resultó ser 3′-desoxiadenosina. Escriba su fórmula estructural.

En la tabla 28.2 no se incluyen todos los nucleósidos componentes de los ácidos nucleicos. La presencia de grupos metilo en los anillos de pirimidina y purina es una variación común, y con frecuencia importante, del tema general.

Aunque alguna vez el uso del término *nucleósido* se limitaba a los compuestos que se muestran en la tabla 28.2 y otros pocos más, su uso actual es más amplio. Por ejemplo, los derivados de pirimidina de la D-arabinosa están en estado libre en ciertas esponjas, y se les llama *espongionucleósidos*. La ribavirina, eficaz fármaco antiviral para el tratamiento de la hepatitis C y la fiebre de Lassa, es un análogo sintético de los nucleósidos, en el que la base, en vez de ser una pirimidina o una purina, es un *triazol*.

TABLA 28.2 Los principales nucleósidos pirimídicos y púricos en el ARN y el ADN

	Pirimidinas			Purinas	
Nombre	**Citidina**	**Timidina**	**Uridina**	**Adenosina**	**Guanosina**
Abreviatura*	C	T	U	A	G
Nombre sistemático	1-β-D-Ribofuranosil-citosina	2′-Desoxi-1-β-D-ribofuranosil-timina	1-β-D-Ribofuranosil-uracilo	9-β-D-Ribofuranosil-adenina	9-β-D-Ribofuranosil-guanina
Fórmula estructural					
Modelo molecular					
Se encuentra en	ARN Análogo 2′-desoxi en el DNA	ADN	ARN	ARN Análogo 2′-desoxi en el DNA	ARN Análogo 2′-desoxi en el DNA

*A veces la abreviatura se aplica a la base pirimídica o púrica, y a veces al nucleósido. A pesar de que ello pueda parecer confuso, se aclara normalmente por el contexto en el que se menciona, y en la práctica no causa confusiones.

1-β-D-Arabinofuranosiluracilo ("espongiouridina")

Ribavirina

28.3 NUCLEÓTIDOS

Los **nucleótidos** son ésteres de nucleósidos y ácido fosfórico. Los derivados de la adenosina, de los cuales el 5′-*monofosfato de adenosina* (AMP, de *adenosine monophosphate*) no es más que un ejemplo, destacan especialmente. El AMP es un ácido diprótico débil, con valores de pK_a de ionización 3.8 y 6.2, respectivamente. En solución acuosa a pH 7, los dos grupos OH de la unidad $P(O)(OH)_2$ están ionizados.

5′-Monofosfato de adenosina (AMP) $+ 2HO^- \rightleftharpoons$ Especie principal a pH 7 $+ 2H_2O$

PROBLEMA 28.5

Escriba una fórmula estructural para el 3′-monofosfato de 2′-desoxicitidina. En la tabla 28.2 se puede observar la estructura de la citidina.

Otros 5′-nucleótidos de la adenosina son el 5′-*difosfato de adenosina* (ADP) y el 5′-*trifosfato de adenosina* (ATP):

5′-Difosfato de adenosina (ADP)

5′-Trifosfato de adenosina (ATP)

El ATP es la principal molécula que almacena energía, prácticamente en todas las formas de vida terrestre. Con frecuencia se dice que el ATP es un "compuesto de alta energía", y que sus enlaces P—O son "enlaces de alta energía". Este tema se describirá con más detalle en las secciones 28.4 y 28.5.

Las transformaciones biológicas donde interviene el ATP son numerosas y fundamentales. Entre ellas están, por ejemplo, muchas reacciones de *fosforilación*, donde el ATP transfiere una de sus unidades de fosfato al —OH de otra molécula. Estas fosforilaciones son catalizadas por

las enzimas llamadas *cinasas* o *quinasas*. Un ejemplo es el primer paso en el metabolismo de la glucosa:

ATP + α-D-Glucopiranosa $\xrightarrow{\text{hexoquinasa}}$ ADP + 6-Fosfato de α-D-glucopiranosa

Trifosfato de adenosina | α-D-Glucopiranosa | Difosfato de adenosina | 6-Fosfato de α-D-glucopiranosa

Earl Sutherland, de la Universidad Vandebilt, ganó el premio Nobel 1971 en Fisiología o Medicina por descubrir el papel del cAMP como segundo mensajero en relación con sus estudios de la hormona epinefrina, de "pelear o huir". (sección 27.6.)

Tanto la adenosina como la guanosina forman monofosfatos cíclicos (*AMP cíclico* o *cAMP*, y *GMP cíclico* o *cGMP*, respectivamente) que intervienen en numerosos procesos biológicos como "segundos mensajeros". Muchas hormonas (los "primeros mensajeros") actúan estimulando primero la formación de cAMP o cGMP en la superficie celular, lo cual dispara una serie de reacciones características de la respuesta del organismo a la hormona.

3′,5′-Monofosfato cíclico de adenosina (cAMP)

3′,5′-Monofosfato cíclico de guanosina (cGMP)

Ya se vio en el ensayo *¡Oh NO! ¡Es inorgánico!* del capítulo 27, que el óxido nítrico (NO) dilata los vasos sanguíneos y aumenta el flujo de sangre. Este proceso comienza cuando el NO estimula la síntesis de cGMP como segundo mensajero. Los fármacos usados en el tratamiento de la disfunción eréctil, como el sildenafil (Viagra), aumentan la concentración de cGMP al inhibir la enzima que cataliza la hidrólisis de su unidad de fosfato cíclico.

PROBLEMA 28.6

El AMP cíclico se forma a partir del ATP en una reacción catalizada por la enzima *adenilato ciclasa*. Suponga que la adenilato ciclasa funciona como una base que elimina un protón del grupo 3′-hidroxilo del ATP y escriba un mecanismo de la formación del cAMP.

28.4 BIOENERGÉTICA

La **bioenergética** es el estudio de la termodinámica de los procesos biológicos, en especial los que son importantes en el almacenamiento y transferencia de energía. Algunos de sus acuerdos son algo distintos a los de costumbre. Primero, suele dársele mayor atención a los cambios de energía libre (ΔG) que a los cambios de entalpía (ΔH). Examine la reacción

Recuerde que la energía libre es la energía disponible para hacer un trabajo. Al enfocar la energía libre, se trata en forma más directa lo que es importante para un organismo vivo.

$$m\text{A}(aq) \rightleftharpoons n\text{B}(aq)$$

donde (aq) indica que tanto A como B están en solución acuosa. La reacción es espontánea en la dirección que se observa cuando ΔG es negativa, y no espontánea cuando ΔG es positiva.

Pero la espontaneidad depende de las concentraciones de los reactivos y los productos. Si la relación $[\text{B}]^n/[\text{A}]^m$ es menor que cierto valor, la reacción es espontánea en la dirección de avance; si $[\text{B}]^n/[\text{A}]^m$ es mayor que ese valor, la reacción es espontánea en la dirección contra-

ria. En consecuencia, es útil definir un **cambio de energía libre estándar ($\Delta G°$)** que se aplique a un estado estándar donde [A] = [B] = 1 M.

$$mA(aq) \rightleftharpoons nB(aq)$$

Estado estándar: 1 M 1 M

Las reacciones se clasifican en **exergónicas** o **endergónicas**, con base en el signo de $\Delta G°$. Una reacción exergónica tiene $\Delta G°$ negativa, y una reacción endergónica tiene $\Delta G°$ positiva.

Así, ΔG se refiere a la *reacción* con respecto a las sustancias presentes y sus concentraciones. $\Delta G°$ se enfoca con más claridad en las diferencias de energía libre entre los reactivos y los productos, eliminando sus concentraciones de cualquier consideración.

El siguiente punto toma la idea del estado estándar, y lo hace más adecuado a procesos biológicos, definiendo una nueva $\Delta G°$, llamada $\Delta G°'$. Este nuevo estado estándar es uno cuyo pH es 7. Es el estado estándar que se usa la mayoría de las veces en las reacciones bioquímicas, y es el que se usará aquí. No sólo causa una gran diferencia en las reacciones en que H^+ se consume o se produce; también requiere que se tome en cuenta la forma en que existen diversas especies a pH de 7. Una reacción endergónica con $[H^+]$ = 1 M puede volverse fácilmente exergónica a $[H^+] = 10^{-7}$ M (pH = 7), y viceversa.

28.5 EL ATP Y LA BIOENERGÉTICA

La reacción clave en la bioenergética es la interconversión de ATP y ADP, expresada por lo general en función de hidrólisis de ATP.

$$\underset{\text{Trifosfato de adenosina}}{\text{ATP}} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \longrightarrow \underset{\text{Difosfato de adenosina}}{\text{ADP}} + \underset{\text{Hidrógeno fosfato}}{HPO_4^{2-}} \qquad \Delta G°' = -31 \text{ kJ } (-7.4 \text{ kcal})$$

El HPO_4^{2-} se llama con frecuencia "fosfato inorgánico" y se abrevia P_i.

Tal como está escrita, la reacción es exergónica a pH = 7. El proceso inverso, la conversión de ADP en ATP, es endergónica. En relación con ADP + HPO_4^{2-}, el ATP es un "compuesto de alta energía".

Cuando se acopla con algún otro proceso, la conversión de ATP en ADP puede proporcionar la energía libre para transformar un proceso, que de otro modo sería endergónico, en uno exergónico. Por ejemplo, la conversión de ácido glutámico en glutamina a pH = 7.

Ecuación 1:

$$\underset{\text{Ácido glutámico}}{^{-}OC(=O)CH_2CH_2CH(^{+}NH_3)C(=O)O^{-}} + NH_4^{+} \longrightarrow \underset{\text{Glutamina}}{H_2NC(=O)CH_2CH_2CH(^{+}NH_3)C(=O)O^{-}} + H_2O$$

La ecuación 1 tiene $\Delta G°' = +14$ kJ, y es endergónica. La razón principal de esto es que uno de los grupos carboxilato, más estable, del ácido glutámico se convierte en una función amida, menos estable.

Sin embargo, la biosíntesis de la glutamina se hace a partir del ácido glutámico. La diferencia es que el proceso endergónico de la ecuación 1 está acoplado con la hidrólisis del ATP, marcadamente exergónica.

Ecuación 2:

$$\underset{\text{Ácido glutámico}}{^{-}OC(=O)CH_2CH_2CH(^{+}NH_3)C(=O)O^{-}} + NH_4^{+} + ATP \longrightarrow \underset{\text{Glutamina}}{H_2NC(=O)CH_2CH_2CH(^{+}NH_3)C(=O)O^{-}} + P_i + ADP$$

Si se suma el valor de $\Delta G^{\circ\prime}$ para la hidrólisis del ATP (−31 kJ) al de la ecuación 1 (+14 kJ), se obtiene $\Delta G^{\circ\prime} = -17$ kJ para la ecuación 2. La biosíntesis de la glutamina a partir del ácido glutámico es exergónica, porque está acoplada con la hidrólisis del ATP.

PROBLEMA 28.7

Compruebe que se obtiene la ecuación 2 sumando la ecuación 1 y la ecuación de la hidrólisis del ATP.

Hay una observación importante al concepto de que el ATP puede servir como fuente de energía libre para procesos que de otro modo serían endergónicos. Debe haber algún mecanismo por el cual el ATP reaccione con una o más especies en la ruta de la reacción. No basta simplemente estar presente y sufrir hidrólisis independientes. Con frecuencia, el mecanismo implica la transferencia de una unidad de fosfato del ATP a algún sitio nucleofílico. En el caso de la síntesis de la glutamina, este paso es la transferencia de fosfato al ácido glutámico, para formar fosfato de γ-glutamilo como intermediario reactivo.

$$^{-}OC(=O)CH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)C(=O)O^{-} + ATP \longrightarrow {}^{-}O{-}P(=O)(O^{-}){-}OC(=O)CH_2CH_2CH(\overset{+}{N}H_3)C(=O)O^{-} + ADP$$

Ácido glutámico — Fosfato de γ-glutamilo

El fosfato de γ-glutamilo formado en este paso es un anhídrido mixto del ácido glutámico y el ácido fosfórico. Está activado para la sustitución nucleofílica en el acilo, y forma glutamina cuando es atacado por amoniaco.

PROBLEMA 28.8

Escriba un mecanismo, paso a paso, de la formación de glutamina por el ataque del NH_3 sobre el fosfato de γ-glutamilo.

Si la energía libre se almacena y transfiere por medio del ATP, ¿de dónde viene el ATP? Viene del ADP, por la reacción endergónica

$$\underset{\text{Difosfato de adenosina}}{ADP} + \underset{\text{Hidrógeno fosfato}}{HPO_4^{2-}} \longrightarrow \underset{\text{Trifosfato de adenosina}}{ATP} + \underset{\text{Agua}}{H_2O} \qquad \Delta G^{\circ\prime} = +31 \text{ kJ } (+7.4 \text{ kcal})$$

que el lector reconocerá como la inversa de la hidrólisis exergónica del ATP. La energía libre que impulsa esta reacción endergónica proviene del metabolismo de fuentes de energía, como grasas y carbohidratos. En el metabolismo de la glucosa durante la glicólisis (sección 25.20), por ejemplo, más o menos la tercera parte de la energía que se produce se usa para convertir ADP en ATP.

No obstante lo importantes que son los nucleótidos de adenosina para la bioenergética, esa no es la única función indispensable que desempeñan en la biología. En el resto de este capítulo se describirá por qué esos nucleótidos y otros relacionados son la clave para almacenar y expresar la información genética.

28.6 FOSFODIÉSTERES, OLIGONUCLEÓTIDOS Y POLINUCLEÓTIDOS

Así como los aminoácidos se pueden unir entre sí para formar dipéptidos, tripéptidos, etc., hasta polipéptidos y proteínas, también los nucleótidos se pueden unir y formar moléculas mayores. En forma análoga al "enlace peptídico" que une a dos aminoácidos, un *fosfodiéster* une a

FIGURA 28.1 *a*) Fórmula estructural y *b*) modelo molecular del trinucleótido ATG. Las unidades fosfodiéster se señalan en gris en *a*), y unen a los oxígenos en 3′ de un nucleósido con el 5′ del siguiente. Por convención, la secuencia se lee en la dirección que comienza con el grupo CH_2OH libre (5′) y sigue hacia el grupo OH libre en 3′ del otro extremo.

dos nucleósidos. En la figura 28.1 se muestra la estructura, y se marcan las dos unidades de fosfodiéster de un trinucleótido de 2′-desoxi-D-ribosa, donde las bases son adenina (A), timina (T) y guanina (G). Las unidades de fosfodiéster unen al oxígeno 3′ de un nucleósido con el oxígeno 5′ del siguiente. Las secuencias de nucleótidos se escriben con el extremo libre 5′ a la izquierda y el extremo libre 3′ a la derecha. Así, la secuencia del trinucleótido que se muestra en la figura 28.1, se escribe ATG.

La misma clase de unidades fosfodiéster 5′→3′ que une a las unidades de 2′-desoxi-D-ribosa en la figura 28.1 es la responsable de unir a los nucleósidos de la D-ribosa.

PROBLEMA 28.9

¿En qué difieren las estructuras de los trinucleótidos AUG y GUA en las que todas las pentosas son D-ribosa del trinucleótido de la figura 28.1?

La adición de nucleótidos al oxígeno 3′ de una estructura existente se llama *alargamiento*, y en último término conduce a un *polinucleótido*. Los polinucleótidos más importantes son el ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN). Como se verá en secciones posteriores, las cadenas de polinucleótidos del ADN, y de algunos ARN, son bastante largas y contienen cientos o miles de bases.

Los polinucleótidos con escasa longitud de cadena, de 50 o menos, se llaman **oligonucleótidos**. Con el crecimiento de la industria biotecnológica, la síntesis química de oligonucleótidos se ha convertido en un próspero negocio con cientos de empresas que ofrecen síntesis especiales de oligonucleótidos con secuencias establecidas. Esos oligonucleótidos son necesarios como "cebadores" en la reacción en cadena de la polimerasa (sección 28.16), y como "sensores" de clonación de ADN e ingeniería genética. Su síntesis se modela con el método en fase sólida de Merrifield y, como el método, es automatizada. La síntesis de un determinado oligonucleótido que contenga de 20 a 50 bases se puede hacer en pocas horas.

La síntesis de oligonucleótidos implica reacciones especializadas de bloqueo y acoplamiento, cuya química sale del alcance de un curso típico de introducción. Se remite al lector interesado a la página http://www.bi.umist.ac.uk/users/dberrisford/MBL/nucleicacid3.html

28.7 ÁCIDOS NUCLEICOS

En el siglo XIX se dieron tres acontecimientos que, en conjunto, prepararon el camino a la comprensión actual de la genética. En 1854, un monje agustino, Gregor Mendel, al cultivar guisantes, descubrió algunas relaciones fundamentales acerca de sus características heredadas. Las expuso en una conferencia científica, en 1865, y envió ejemplares de su trabajo donde describía sus investigaciones a varios científicos prominentes. Más o menos por ese tiempo (1859), Charles Darwin publicó su libro *Acerca del origen de las especies mediante selección natural*. El trabajo de Mendel pasó inadvertido, hasta que fue redescubierto en 1900; el trabajo de Darwin se conoció y debatió extensamente. El tercer acontecimiento se dio en 1869, cuando Johan Miescher aisló un material que llamó *nucleína*, de los núcleos de glóbulos blancos sanguíneos, cosechados del pus de vendajes quirúrgicos. La nucleína de Miescher contenía una proteína y una sustancia ácida, rica en fósforo que, cuando finalmente se separó de la proteína, fue llamada *ácido nucleico*.

Después de 1900 floreció la investigación genética, pero no la investigación sobre los ácidos nucleicos. Era difícil trabajar con los ácidos nucleicos, difícil purificarlos, y aunque existen en todas las células, no parecían muy interesantes. Los primeros análisis, que después se vio eran incorrectos, se interpretaron como indicadores de que los ácidos nucleicos eran polímeros formados por repeticiones de cierta secuencia de adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C) en una relación de 1:1:1:1. Los ácidos nucleicos no parecían ofrecer un alfabeto suficientemente rico para formar un alfabeto genético. La mayoría de los especialistas en el campo creían que las proteínas eran mejores candidatos.

La bacteria era *Streptococcus pneumoniae*, también llamada *Pneumococcus*.

En 1945 se comenzó a dar más atención a los ácidos nucleicos, cuando Oswald Avery, del Instituto Rockefeller de Investigación Médica, encontró que era posible hacer que una cepa de bacterias no virulentas produjera descendencia virulenta al incubarlas con una sustancia aislada de una cepa virulenta. Lo que tuvo especial importancia fue que esa virulencia pasó a generaciones sucesivas, y que sólo podía ser el resultado de un cambio permanente de la composición genética, lo que hoy se conoce como *genoma*, de la bacteria. Avery estableció que la sustancia responsable era el ADN, y en una carta a su hermano especuló que "podía ser un gen".

El trabajo de Avery estimuló a otros bioquímicos a replantear sus ideas acerca del ADN. Uno de ellos, Erwin Chargaff, de la Universidad de Columbia, descubrió pronto que la distribución de adenina, timina, citosina y guanina era distinta entre las especies, pero era igual dentro de la misma especie y dentro de todas las células de una especie. Después de todo, quizás el ADN tenía la capacidad de portar la información genética. También, Chargaff encontró que, independientemente de la fuente de ADN, la mitad de las bases eran purinas y la otra mitad, pirimidinas. En forma significativa, la relación de la purina adenina (A) a la pirimidina timina (T) siempre era cercana a 1:1. De igual manera, la relación de la purina guanina (G) a la pirimidina citosina (C) siempre era cercana a 1:1. Para el ADN humano, los valores son:

Purina	Pirimidina	Razón base
Adenina (A) 30.3%	Timina (T) 30.3%	A/T = 1.00
Guanina (G) 19.5%	Citosina (C) 19.9%	G/C = 0.98
Total purinas 49.8%	Total pirimidinas 50.1%	

PROBLEMA 28.10

Estime el contenido de guanina en el ADN de la tortuga, si la adenina = 28.7% y la citosina = 21.3%.

Los estudios de Avery esclarecieron la *función* del ADN. La conclusión de Chargaff acerca de la *estructura* fue que conocer la distribución de A, T, G y C en el ADN equivalía a conocer la composición de aminoácidos de una proteína, pero no su secuencia ni su forma tridimensional.

El salto se dio en 1953, cuando James D. Watson y Francis H. C. Crick propusieron una estructura del ADN. Esta proposición ha sido calificada como una de las más importantes en todas las ciencias, y ha provocado una revolución en la comprensión de la genética. La estructura del ADN se detalla en la próxima sección. En el ensayo "*No ha escapado a nuestro conocimiento…*" del recuadro siguiente se relata esta historia.

28.8 ESTRUCTURA SECUNDARIA DEL ADN: LA DOBLE HÉLICE

Watson y Crick se basaron en el modelado molecular para guiar sus ideas acerca de la estructura del ADN. Como la evidencia de cristalografía por rayos X parecía indicar que el ADN estaba formado por dos cadenas de polinucleótidos que corren en direcciones opuestas, se concentraron en las fuerzas que unen a las dos cadenas entre sí. Los puentes de hidrógeno entre las bases parecían los candidatos más probables. Después de explorar varias posibilidades, Watson y Crick llegaron al arreglo que se observa en la figura 28.2, donde la adenina y la timina forman un *par de bases* complementarias, y la guanina y la citosina forman otro. Este esquema de apareamiento de bases tiene varias propiedades favorables.

Watson y Crick compartieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962, con Maurice Wilkins quien, con Rosalind Franklin, fue autor del trabajo de cristalografía con rayos X.

1. El apareamiento de A con T y G con C resulta en las relaciones correctas de Chargaff (A = T y G = C).
2. Cada par contiene una base púrica y una pirimídica. Esto hace que los pares A---T y G---C sean aproximadamente del mismo tamaño, y asegura que haya una distancia consistente entre las dos hebras del ADN.
3. La complementariedad entre A y T, y G y C parece indicar un mecanismo de copiado del ADN. Se le llama replicación, y se describe en la sección 28.10.

FIGURA 28.2 Puentes de hidrógeno entre bases del ADN, mostrado con dibujos estructurales de los nucleósidos (arriba) y con modelos moleculares (abajo) de *a*) adenina y timina, y *b*) guanina y citosina.

"No ha escapado a nuestro conocimiento..."

Este libro dio inicio con una aplicación de la física a la química, al describir la estructura electrónica de los átomos. Se vio entonces que la introducción de Erwin Schrödinger a la mecánica ondulatoria destacó en el desarrollo de las teorías que forman la base de los conocimientos actuales. Al acercarnos al final de este libro se observan aplicaciones de la química a áreas de la biología, que son fundamentales para la vida misma. Es notable que Schrödinger aparezca de nuevo, aunque en forma menos directa. Su libro *¿Qué es la vida?* de 1944 dio importancia al estudio de los genes, su estructura y sus funciones.

El libro de Schrödinger inspiró a varios físicos a que cambiaran su especialidad y acometieran investigaciones en biología desde una perspectiva de la física. Uno de ellos fue Francis Crick, quien, después de obtener una licenciatura en física, del University College, Londres, y mientras estaba empleado en trabajos de defensa para el gobierno británico, decidió que las cuestiones científicas más interesantes pertenecían a la biología. Crick entró en la Universidad de Cambridge en 1949, como estudiante graduado de 30 años, y finalmente fijó su atención en un problema de investigación que implicaba la cristalografía de proteínas con rayos X.

Un año después, James Watson, de 22 años, terminó sus estudios de doctorado acerca de virus bacterianos, en la Universidad de Indiana, y comenzó su investigación posdoctoral en bioquímica, en Copenhague. Después de un año en Copenhague, Watson decidió que Cambridge era donde debía estar.

Así fue como se cruzaron los caminos de James Watson y Francis Crick, en el otoño de 1951. Uno era físico y el otro biólogo. Ambos eran ambiciosos, en el sentido de querer hacer grandes cosas, y ambos compartían la creencia de que la estructura química del ADN era la cuestión científica más importante en esos momentos. Al principio, Watson y Crick hablaron acerca del ADN en su tiempo libre, porque cada quien trabajaba en otro proyecto. Sin embargo, pronto llegó a ser su mayor actividad. Su urgencia aumentó al saber que Linus Pauling, con su propuesta reciente de estructuras helicoidales para las proteínas, había fijado su atención en el ADN. En realidad, Watson y Crick estaban usando el método de Pauling para determinar la estructura, tomar lo que se conocía acerca de la estructura de moléculas pequeñas, acoplarlo a la información estructural de moléculas mayores, y construir modelos moleculares consistentes con los datos.

Al mismo tiempo, Maurice Wilkins y Rosalind Franklin, del King's College, Cambridge, comenzaban a obtener datos cristalográficos por rayos X con alta calidad del ADN. Presentaron algunos de sus resultados en un seminario del King's, al que asistió Watson, y los detallaron en un informe de avance al Medical Research Council de Inglaterra. Armados con las relaciones A = T y G = C de Chargaff, y con los datos radiográficos de Franklin, Watson y Crick comenzaron a elaborar su modelo. Un momento clave fue cuando Jerry Donohue, colega posdoctoral en Estados Unidos, hizo notar que estaban usando estructuras equivocadas de las bases pirimídicas y púricas. Watson y Crick estaban usando modelos de las formas enílicas de timina, citosina y guanina, y no las formas cetónicas, las correctas (recuerde la sección 28.1). Una vez que corrigieron este error, emergió el extraño modelo de la figura 28.3, con bastante rapidez, obteniendo así la estructura del ADN.

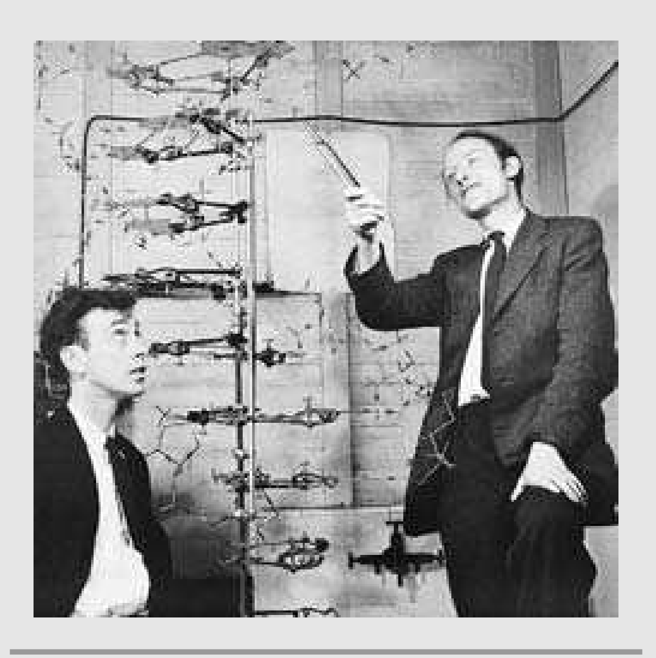


FIGURA 28.3 Modelado molecular, al estilo de 1953. James Watson (*izquierda*) y Francis Crick (*derecha*) con su modelo de ADN. © *A. Barrington Brown/Science Source Photo Researchers, Inc.*

Watson y Crick publicaron su trabajo en un artículo titulado "Una estructura del ácido desoxirribosa nucleico" (*A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*) en la revista británica *Nature* el 25 de abril de 1953. Además de ser uno de los trabajos más importantes del siglo xx, también se recuerda por una breve sentencia que apareció cerca del final.

> "*No ha escapado a nuestro conocimiento que el apareamiento específico que hemos propuesto sugiere de inmediato un posible mecanismo de copiado para el material genético.*"

Fieles a su palabra, Watson y Crick complementaron su trabajo del 25 de abril con otro el 30 de mayo. Este segundo artículo, "Implicaciones genéticas de la estructura del ácido desoxirribonucleico" (*Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid*), describe un mecanismo de replicación del ADN, que todavía se acepta como esencialmente correcto.

FIGURA 28.4 Puentes de hidrógeno entre bases complementarias (A y T, y G y C); permiten el apareamiento de las dos hebras de ADN. Las hebras son antiparalelas; el extremo 5′ de la hebra izquierda está arriba, y el extremo 5′ de la hebra derecha está abajo.

La figura 28.4 es un suplemento de la figura 28.2, ya que muestra partes de dos hebras de ADN ordenadas lado a lado, con los pares de bases enmedio.

Los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias son responsables de la asociación entre las hebras, mientras que las características de conformación de su esqueleto de carbohidrato-fosfato, y la orientación de las bases con respecto a los anillos de furanosa, gobiernan la forma general de cada hebra. Al aplicar los datos cristalográficos de rayos X disponibles para ellos, Watson y Crick formaron un modelo molecular, en el que cada hebra tomó la forma de una hélice derecha. Al unir dos hebras antiparalelas con los puentes de hidrógeno adecuados, se produjo la doble hélice de la fotografía (figura 28.3). En la figura 28.5 se muestran dos reproducciones modernas de modelos de ADN.

En 1949, Sven Furberg había sugerido una estructura helicoidal para las hebras del ADN, en su disertación doctoral en la Universidad de Londres.

Además de los puentes de hidrógeno entre las dos cadenas de polinucleótidos, el arreglo en doble hélice se estabiliza porque tiene sus grupos fosfato, con carga negativa, hacia el exterior, donde están en contacto con agua y diversos cationes, Na^{+}, Mg^{2+} y amonio, por ejemplo. Las fuerzas de atracción de van der Waals entre los anillos aromáticos de pirimidina y purina, llamadas *apilamiento* π, estabilizan el arreglo estratificado de las bases en el interior. Aun cuando las bases se encuentran en el interior, son accesibles a otras sustancias a través de dos ranuras que corren a lo largo del eje de la doble hélice. Son más accesibles por la *ranura mayor*, que tiene casi el doble del ancho de la *ranura menor*. Son distintos los tamaños de las ranuras por la forma en que están inclinadas las bases respecto al anillo de furanosa.

La estructura propuesta por Watson y Crick fue modelada para ajustarla a datos cristalográficos obtenidos con una muestra de la forma más común del ADN, llamada B-ADN. Hay otras formas, que incluyen A-ADN, que se asemeja al B-ADN, pero es más compacta, y Z-ADN, que es una doble hélice izquierda.

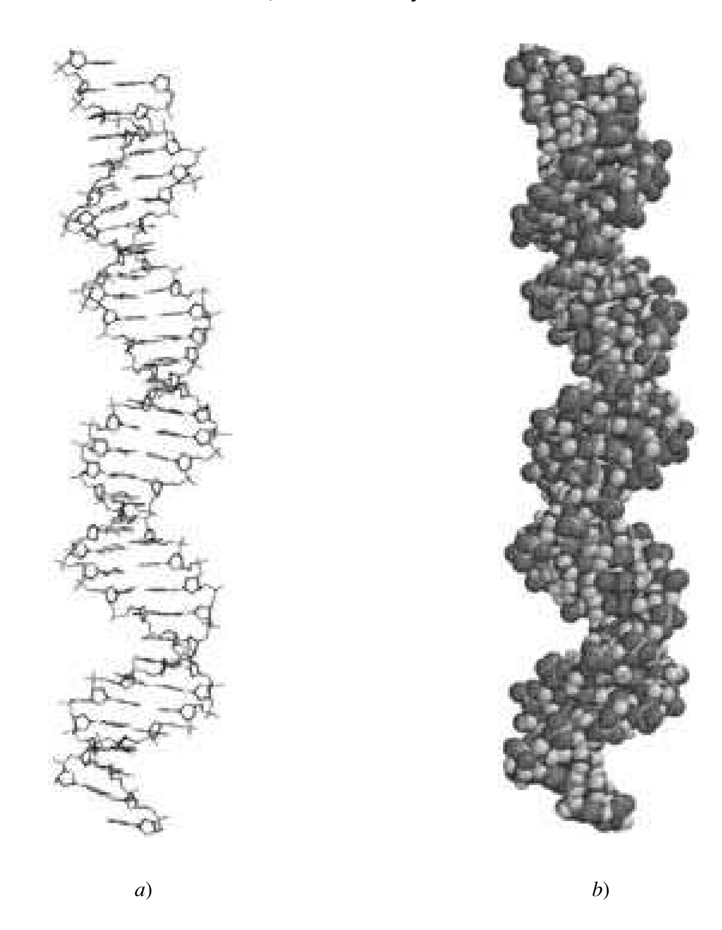


FIGURA 28.5 Modelos *a)* tubular y *b)* espacial de una doble hélice de ADN. El "esqueleto" de carbohidratos-fosfatos está en el exterior, y se puede seguir en forma aproximada en *b)* por los átomos de oxígeno rojos. Los átomos azules pertenecen a las bases púricas y pirimídicas, y están en el interior. El apareamiento de las bases se observa con más claridad en *a)*. (Vea sección a color, p. C-18.)

Por analogía con los niveles de las estructuras de las proteínas, la **estructura primaria** del ADN es la secuencia de las bases a lo largo de la cadena de polinucleótido y las hélices A-ADN, B-ADN y Z-ADN son variaciones de la **estructura secundaria**.

No todos los ADN se presentan como doble hélice (*doble ADN)*. Algunos tipos de ADN viral tienen una sola hebra, y se conocen unos cuantos ADN de triple y de cuádruple hélice.

28.9 ESTRUCTURA TERCIARIA DEL ADN: SUPERHÉLICES

Hasta ahora se ha descrito la estructura del ADN como una doble hélice extendida. Las evidencias cristalográficas que dieron lugar a esta imagen fueron obtenidas con una muestra de ADN de la célula que lo contenía. Dentro de una célula, en su estado nativo, el ADN casi siempre adopta alguna forma distinta a la de una cadena extendida. Se puede comprender por qué, con un poco de aritmética. Cada hélice de B-ADN da una vuelta completa cada 3.4×10^{-9} m, y hay unos 10 pares de bases por vuelta. Un ADN humano típico contiene 10^8 pares de bases. En consecuencia:

$$\text{Longitud de la cadena de ADN} = \frac{3.4 \times 10^{-9} \text{ m/vuelta}}{10 \text{ pares de bases/vuelta}} \times 10^8 \text{ pares de bases}$$

$$\text{Longitud de la cadena de ADN} = 3.4 \times 10^{-2} \text{ m} = 3.4 \text{ cm}$$

Para que una molécula de ADN de 3 cm de longitud quepa dentro de una célula tan pequeña que sólo se puede ver con un microscopio, la cadena de polinucleótidos debe estar doblada en una forma más compacta. No sólo debe estar compactado el ADN, sino que debe doblarse en una forma que le permita efectuar sus funciones principales. La forma en que se dobla la cadena define la **estructura terciaria** de los ácidos nucleicos.

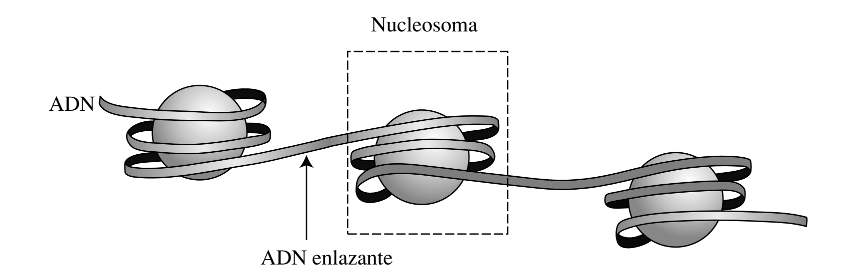


FIGURA 28.6 La longitud efectiva del ADN se reduce por enrollamiento sobre la superficie de histonas, para formar nucleosomas. Las proteínas histonas se representan con las esferas y la doble hélice de ADN con el listón.

El mecanismo de compactación es una maravilla de la ingeniería celular. Un enredo retorcido, de forma indefinida, presentaría graves problemas como recipiente para almacenar información genética. Sin embargo, al enrollar el par reduce su longitud, sin bloquear el acceso a las partes importantes de su estructura. No obstante, recuerde que el ADN tiene carga negativa en el pH biológico. Así, mientras más apretada está la hélice, las unidades de fosfato con carga negativa están más cerca, y la hélice es menos estable. La naturaleza resuelve este rompecabezas de cromosomas enrollando tramos cortos del ADN en torno a proteínas llamadas histonas (figura 28.6). Las **histonas** son una familia de cinco proteínas, ricas en aminoácidos esenciales, como arginina y lisina, que tienen carga positiva en el pH biológico. Las histonas con carga positiva estabilizan la forma enrollada del ADN con carga negativa. La especie que se forma entre una sección de ADN y las histonas se llama **nucleosoma**. Cada nucleosoma contiene más o menos una y tres cuartos de vuelta de la hélice, formada por 146 pares de bases de ADN, y está separada del siguiente nucleosoma por un “eslabón” de unos 50 pares de bases de ADN. En la figura 28.7 se muestra un modelo molecular de un solo nucleosoma.

PROBLEMA 28.11

¿Cuántos nucleosomas, aproximadamente, hay en un gen con 10 000 pares de bases?

Una sola hélice es una hebra, una doble hélice son dos hebras enrolladas. La estructura terciaria del ADN en un nucleosoma es una hélice enrollada. Las hélices enrolladas se conocen comúnmente como **superhélices**.

Una hélice α enrollada en una proteína es otro ejemplo de una superhélice.

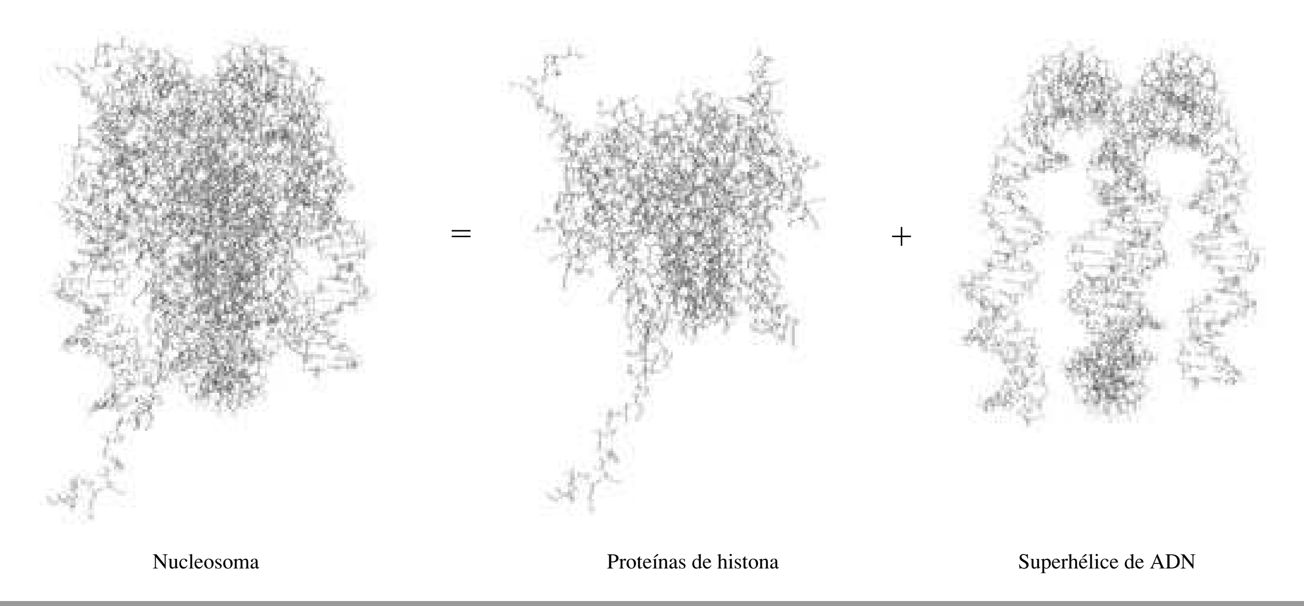


FIGURA 28.7 Modelos moleculares de un nucleosoma y sus componentes. El nucleosoma tiene un núcleo de proteína en torno al cual se enrolla una superhélice de ADN doble.

28.10 REPLICACIÓN DEL ADN

Cada vez que se divide una célula, su ADN se duplica de tal modo que el ADN de la nueva célula es idéntico al de la original. Como se muestra en la figura 28.8, el apareamiento de las bases de Watson-Crick da la clave para comprender este proceso de la **replicación** del ADN. Durante la división celular, la doble hélice de ADN comienza a desenredarse y genera un **rastrillo de replicación** que separa las dos hebras. Cada hebra sirve como plantilla sobre la que se construye una nueva hebra de ADN. El requisito de apareamiento de bases A---T, G---C asegura que cada hebra nueva sea el complemento preciso de su hebra plantilla. Cada una de las dos nuevas moléculas dobles de ADN contiene una hebra original y una nueva.

Ambas cadenas crecen en su dirección $5' \rightarrow 3'$. Por esta causa, una crece hacia el rastrillo de replicación (la **hebra delantera**) y la otra se aleja de él (la **hebra trasera**), haciendo que los detalles de la extensión de la cadena sean algo diferentes para las dos. Sin embargo, la química fundamental es directa (figura 28.9). El grupo hidroxilo en el extremo 3′ de la cadena creciente de polinucleótido funciona como nucleófilo, atacando al 5′-trifosfato de 2′-desoxiadenosina, 2′-desoxiguanosina, 2′-desoxicitidina o timidina, para formar el nuevo enlace fosfodiéster. La enzima que cataliza la formación de este enlace se llama *ADN polimerasa*; en la hebra delantera operan ADN polimerasas distintas a las de la hebra trasera.

Todos los pasos, desde el desenrollado de la doble hélice original de ADN hasta el superenrollado de los nuevos ADN, son catalizados por enzimas.

Los genes son ADN y llevan las características hereditarias de un organismo, y esas características se **expresan** normalmente a nivel molecular a través de la síntesis de proteínas. La expresión de los genes consiste en dos etapas, **transcripción** y **traducción**, y ambas implican ARN. En las secciones 28.11 y 28.12 se describen esos ARN y sus funciones en la transcripción y la traducción.

28.11 ÁCIDOS RIBONUCLEICOS

A diferencia del ADN, del que la mayor parte está en el núcleo, el ARN se encuentra principalmente en el compartimiento principal de la célula, el citoplasma. Hay tres clases distintas de ARN que difieren bastante entre sí, tanto en estructura como en función:

1. ARN mensajero (*mARN*)
2. ARN de transferencia (*tARN*)
3. ARN ribosomal o ribosómico (*rARN*)

Todos son importantes en la biosíntesis de las proteínas.

ARN mensajero (mARN): Según Crick, el llamado dogma central de la biología molecular es "ADN hace ARN hace proteína". La primera parte se puede enunciar con más exactitud como "ADN hace mARN". Esto es la transcripción, transcribir el mensaje del ADN a un ARN complementario, en este caso el ARN mensajero. El mARN es el menos abundante de los ARN, y el único que es sintetizado en el núcleo celular. Este proceso de transcripción se ilustra en la figura 28.10. La transcripción se asemeja a la replicación del ADN porque una hebra de ADN sirve como plantilla para construir, en este caso, un ácido ribonucleico. La síntesis del mARN comienza en su extremo 5′ y se agregan ribonucleótidos complementarios a la hebra de ADN que se copia. Los enlaces fosfodiéster se forman por reacción de los tres grupos 3′-OH del mARN creciente, con ATP, GTP, CTP o UTP (recuerde que el uracilo, y no la timina, es el complemento de la adenina en el ARN). La enzima que cataliza esta reacción es la *ARN polimerasa*. Sólo un tramo pequeño, de unos 10 pares de bases de la plantilla de ADN, está expuesto en un momento dado. Como la zona de síntesis baja por la cadena de ADN, al restaurarse los puentes de hidrógeno entre las dos hebras de ADN originales se desplaza el

1. El ADN que se va a copiar es una doble hélice, que aquí se representa plana, para mayor claridad.

2. Las dos hebras comienzan a desenrollarse. Cada una se transformará en una plantilla para la construcción de su complemento.

3. A medida que las hebras se desenrollan, las bases pirimídicas y púricas quedan expuestas. Observe que las bases se exponen en la dirección 3′ → 5′ en una hebra, y en dirección 5′ → 3′ en la otra.

4. Se forman dos nuevas hebras a medida que los nucleótidos que son complementarios a los de las hebras originales se unen por enlaces fosfodiéster. Las fuentes de las nuevas bases son dATP, dGTP, dCTP y dTTP, ya presentes en la célula.

5. Como los nucleótidos se adicionan en la dirección 5′ → 3′, los procesos por los que crecen las dos nuevas cadenas son diferentes. El crecimiento de la cadena puede ser continuo en la cadena delantera, pero no en la trasera.

6. Resultan dos moléculas dobles de ADN, cada una es idéntica al ADN original.

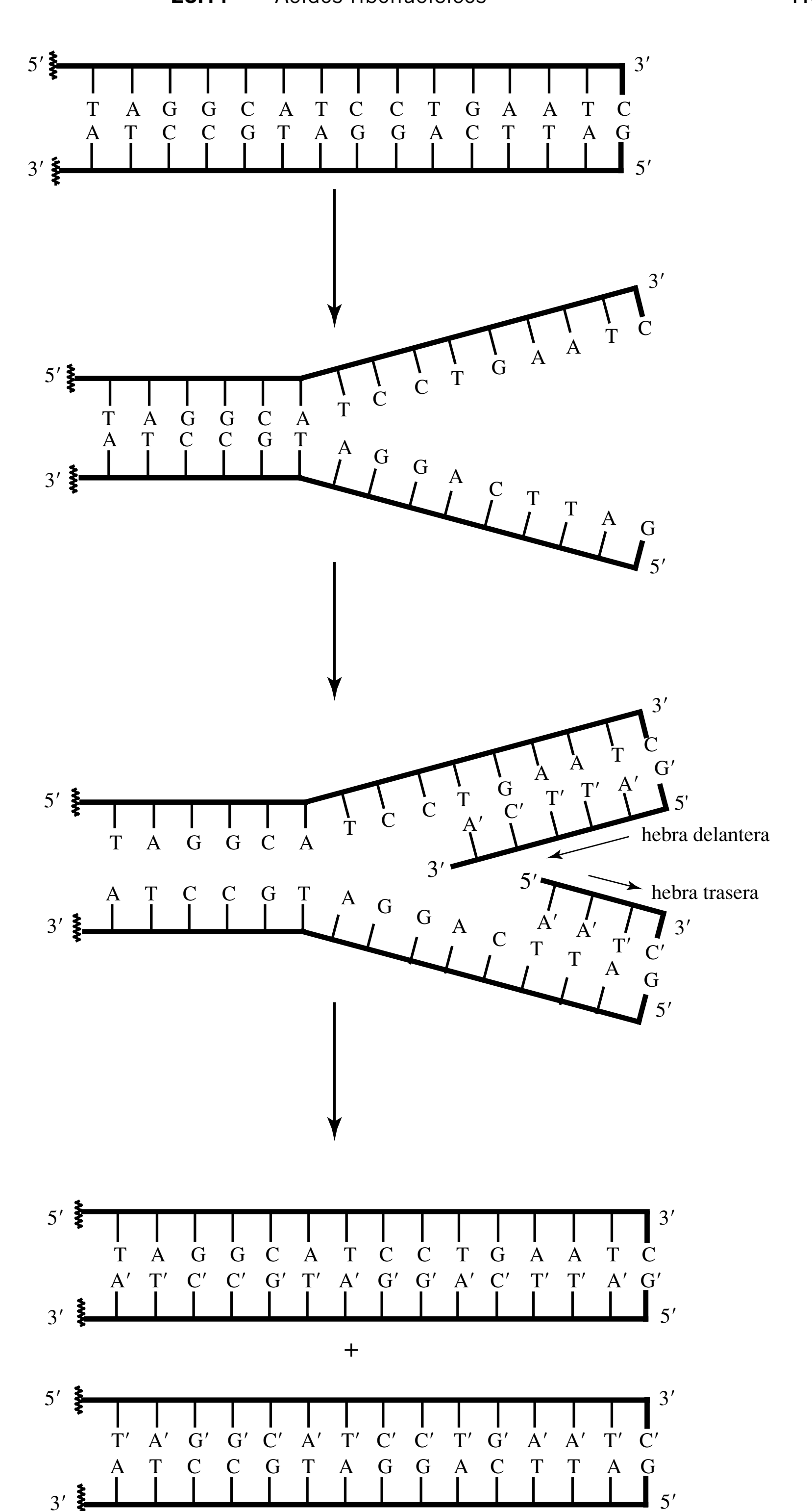


FIGURA 28.8 Esquema de la replicación de ADN. Las hebras originales se muestran en rojo y azul, y son las plantillas de donde se copian las nuevas hebras, de color negro. (Vea sección a color, p. C-19.)

Adenina, guanina, citosina o timina

Cadena de polinucleótidos

Enzimas
$-H^+$

FIGURA 28.9 La nueva cadena de polinucleótidos crece por reacción de su grupo 3′-OH libre con el 5′-trifosfato de un 2′-desoxirribonucleósido adecuado.

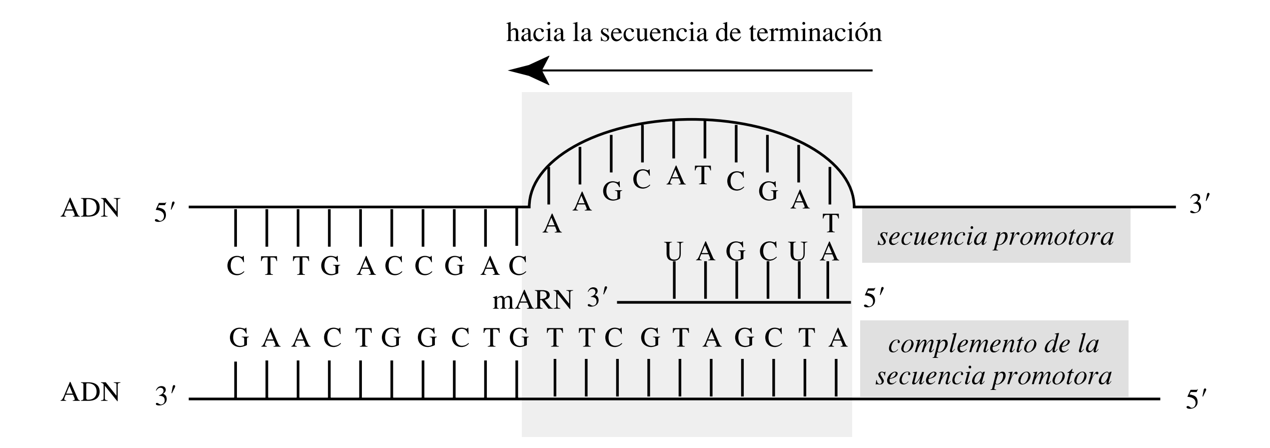


FIGURA 28.10 Durante la transcripción, una molécula de mARN se ensambla con una plantilla de ADN. La transcripción comienza en una secuencia promotora y sigue en dirección 5′→3′ del mARN hasta que se llega a una secuencia de terminación del ADN. Sólo se desenrolla un tramo de unos 10 pares de bases en cualquier momento.

TABLA 28.3 El código genético (codones de ARN mensajero)

Primera posición (extremo 5′)	Segunda posición: U	C	A	G	Tercera posición (extremo 3′)
U	UUU Fen	UCU Ser	UAU Tir	UGU Cis	U
U	UUC Fen	UCC Ser	UAC Tir	UGC Cis	C
U	UUA Leu	UCA Ser	UAA Term	UGA Term*	A
U	UUG Leu	UCG Ser	UAG Term†	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
C	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
C	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
C	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Tre	AAU Asn	AGU Ser	U
A	AUC Ile	ACC Tre	AAC Asn	AGC Ser	C
A	AUA Ile	ACA Tre	AAA Lis	AGA Arg	A
A	AUG Met	ACG Tre	AAG Lis	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gli	U
G	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gli	C
G	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gli	A
G	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gli	G

*UGA también codifica para la selenocisteína.
†UAG también codifica para pirrolisina.

mARN recién sintetizado, de una sola hebra. No se transcribe la molécula completa de ADN en forma de un solo mARN. La transcripción comienza en una secuencia preestablecida de bases (la *secuencia promotora*) y termina en una *secuencia de terminación*. Así, una molécula de ADN puede originar muchos mARN distintos, y codificar muchas proteínas distintas. Hay miles de mRNA, y varían en longitud desde unos 500 hasta 6 000 nucleótidos.

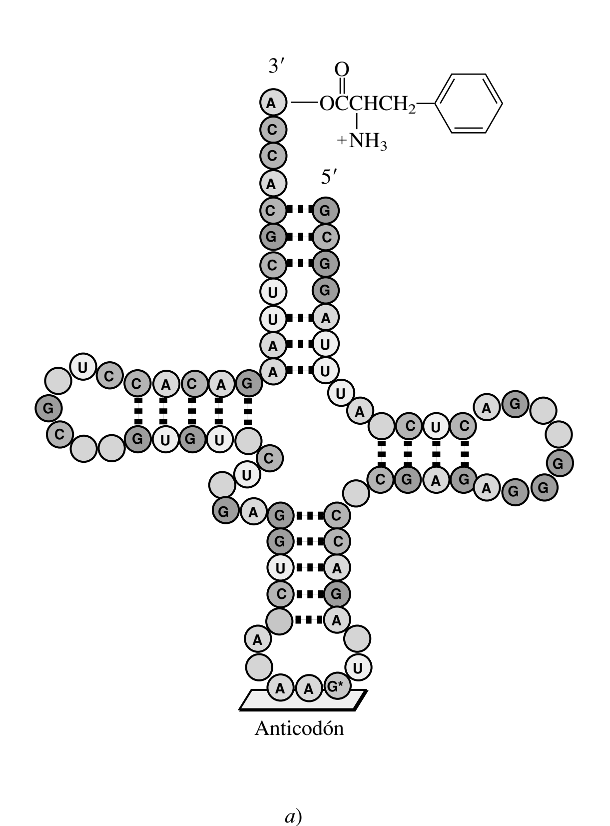
El **código genético** (tabla 28.3) es el mensaje que porta el mARN. Está formado por tripletes de bases de nucleótidos adyacentes, llamados **codones**. Como el mARN sólo tiene cuatro bases distintas y se debe codificar 20 aminoácidos, los códigos que sólo tienen uno o dos nucleótidos por aminoácidos son inadecuados. Sin embargo, si los nucleótidos se leen en conjuntos de tres, las cuatro bases de mARN generan 64 "palabras" posibles, más que suficientes para codificar 20 aminoácidos.

Además de codones para aminoácidos, hay codones de *inicio* y de *terminación*. La biosíntesis de proteínas comienza en un codón de inicio y termina en un codón de terminación del mARN. El codón de inicio es el triplete de nucleótidos AUG, que también es el codón para la metionina. Los codones de terminación son UAA, UAG y UGA. UAG y UGA también pueden codificar para pirrolisina y selenocisteína, respectivamente. La forma en que se lean esos dos codones "ambiguos" depende de la presencia de genes específicos.

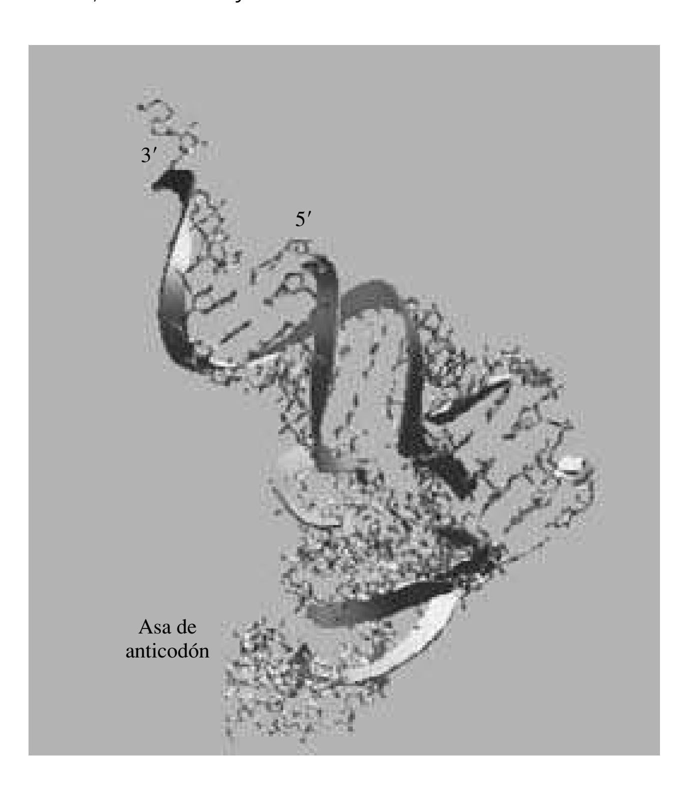
ARN de transferencia (tARN): Los ARN de transferencia son ácidos nucleicos relativamente pequeños, que sólo contienen unos 70 nucleótidos. Obtienen ese nombre porque transfieren aminoácidos al ribosoma para su incorporación en un polipéptido. Aunque es necesario transferir 20 aminoácidos, hay de 50 a 60 tARN, algunos de los cuales transfieren los mismos aminoácidos. En la figura 28.11 se muestra la estructura del fenilalanina-tARN ($tARN^{Fen}$). Al igual que todos los tARN, está formado por una sola hebra con una forma característica que se debe a la presencia de bases apareadas en algunas regiones, y su ausencia en otras.

Entre los 76 nucleótidos del $tARN^{Fen}$ hay dos conjuntos de tres que tienen importancia especial. El primero es un grupo de tres bases, llamado **anticodón**, que es complementario al codón mARN para el aminoácido que se está transfiriendo. La tabla 28.3 es una lista de dos codo-

El premio Nobel 1968 en Fisiología o Medicina fue compartido por Robert W. Holley, de la Universidad Cornell, por determinar la secuencia de nucleótidos del ARN de transferencia de la fenilalanina.



a)



b)

FIGURA 28.11 tARN de fenilalanina procedente de levadura. *a*) Esquema que muestra la secuencia de las bases. Los ARN de transferencia suelen contener varias bases modificadas (círculos grises). Una de ellas es una guanosina modificada (G*) en el anticodón. Los puentes de hidrógeno presentes se representan por líneas interrumpidas. *b*) La estructura del $tARN^{Fen}$ de levadura, determinada por cristalografía por rayos X. (Vea sección a color, p. C-20.)

nes mARN para fenilalanina, UUU y UUC (leyendo en dirección 5′→3′). Como para el apareamiento de bases se requiere que el mARN y el tARN sean antiparalelos, los dos anticodones se leen en la dirección 3′→5′, como en AAA y AAG.

3′ ⌇—A—A—G—⌇ 5′ anticodón tARN

5′ ⌇—U—U—C—⌇ 3′ codón mARN

La otra secuencia importante es el triplete CCA del extremo 3′. El aminoácido que se va a transferir se fija a través de un enlace éster, al oxígeno terminal en 3′ de esta secuencia. *Todos los tARN tienen una secuencia CCA en su extremo 3′*.

Los ARN de transferencia contienen, normalmente, algunas bases distintas a A, U, G y C. Por ejemplo, de las 76 bases en el $tARN^{Fen}$, 13 son de la variedad modificada. Una de ellas, marcada con G* en la figura 28.11, es una guanosina modificada en el anticodón. Muchas de las bases modificadas, incluyendo G*, son derivados metilados de las acostumbradas bases del ARN.

ARN ribosomal (rARN): Los ribosomas, que son en dos terceras partes ácidos nucleicos y en una tercera parte proteína, forman 90% del ARN celular. Un ribosoma está formado por dos subunidades. La mayor contiene dos rARN, uno con 122 nucleótidos y el otro con 2 923; la subunidad menor contiene un ARN con 1 500 nucleótidos.

En el ribosoma es donde se **traduce** el mensaje que lleva el mARN en la secuencia de aminoácidos de una proteína. La forma en que sucede se describe en la siguiente sección. Uno de sus aspectos más notables se descubrió en fecha reciente. Antes se creía que la parte de ARN del ribosoma era un componente estructural, y que la parte de la proteína era el cataliza-

dor de la biosíntesis de la proteína. Las ideas actuales tienden a invertir estas dos funciones, asignando el papel estructural a la proteína y el catalítico al rARN. Los ARN que catalizan procesos biológicos se llaman **ribozimas**. La catálisis por el ARN es un elemento importante en las teorías sobre el origen de la vida, que se describen en el ensayo *El mundo del ARN*.

Sidney Altman (Universidad Yale) y Thomas Cech (Universidad de Colorado) compartieron el premio Nobel 1989 en Química por demostrar que los ARN pueden funcionar como catalizadores biológicos.

28.12 BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Como se describió en las secciones anteriores, la síntesis de proteínas implica la transcripción del mARN como una secuencia de aminoácidos. Además de describir la mecánica de la transcripción, se ha descrito la relación entre los codones de mARN, anticodones de tARN y los aminoácidos.

Durante la traducción, la proteína se sintetiza comenzando en su N-terminal (figura 28.12). El mARN se lee en su dirección 5′→3′, comenzando en el codón de inicio AUG, y terminando en el codón de terminación (UAA, UAG o UGA). Como el codón de inicio es siempre AUG, el aminoácido N-terminal siempre es metionina (como su derivado *N*-formilo). Sin embargo, este residuo de *N*-formilmetionina normalmente se pierde en un proceso siguiente, y el N-terminal de la proteína expresada, en consecuencia, está determinado por el segundo codón del mARN. La parte del mARN entre los codones de inicio y de terminación se llama secuencia de codificación, y está flanqueado, a cada lado, por regiones que no codifican.

Además de ilustrar la mecánica de la traducción, la figura 28.12 es importante, porque en ella se muestra el mecanismo de la formación del enlace peptídico como sustitución nucleofílica directa en el acilo. Tanto la metionina como la alanina están unidas a sus tARN respectivos, en forma de ésteres. El grupo amino de la alanina ataca al carbonilo de la metionina y desplaza la metionina de su tARN, y convierte el grupo carbonilo de la metionina de función éster en función amida.

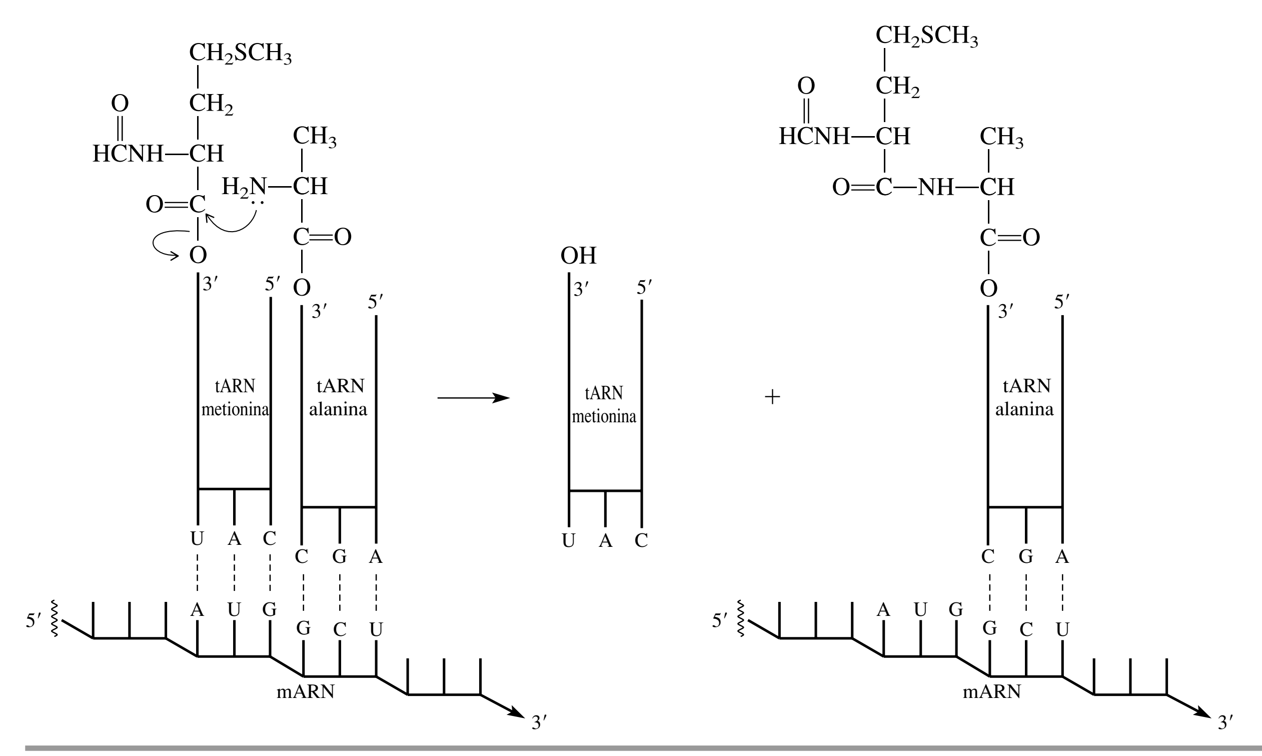


FIGURA 28.12 La traducción de mARN en una secuencia de aminoácidos para una proteína comienza en un codón mARN para metionina. Una sustitución nucleofílica en el acilo transfiere el residuo de *N*-formilmetionina de su tARN al grupo amino del siguiente aminoácido (que aquí se muestra como alanina). El proceso convierte un éster en una amida.

PROBLEMA 28.12

Modifique la figura 28.12 para que corresponda a la traducción de un mARN en el que la secuencia de las seis primeras bases de la secuencia de codificación sea AUGUCU.

El mundo del ARN

Una vez establecidos los lineamientos generales de la replicación del ADN y la biosíntesis de las proteínas, los investigadores especulaban sobre la forma en que esos lineamientos afectaban a los diversos escenarios del "origen de la vida". Una cuestión clave implicaba la necesidad de proteínas para la síntesis del ADN; sin embargo, el ADN codifica la síntesis de esas proteínas. ¿Qué fue primero, el ADN o las proteínas? ¿Cómo podía almacenar el ADN la información genética si no había enzimas que catalizaran la polimerización de sus nucleótidos componentes? ¿Cómo podía haber proteínas, si no había ADN que las codificara?

Los biólogos moleculares examinaron varias posibilidades, pero en todas ellas identificaron puntos débiles. La hipótesis más sencilla, la combinación al azar de un polinucleótido y un polipéptido para producir aun un sistema primitivo de autorreplicación, parecía estadísticamente improbable. Otras sugerencias asignaban las tareas catalíticas y de almacenamiento de información genética al mismo componente, sea un polinucleótido o un polipéptido. Una vez que una molécula llegó a ser autorreplicante, la selección natural podría favorecer la división de las tareas catalítica y genética, agregando un componente polinucleótido a un polipéptido autorreplicante, o viceversa. El problema con esta hipótesis fue que no había precedente ni de que los polipéptidos sirvieran como reservorios para almacenar información genética, ni de que los polinucleótidos actuaran como catalizadores.

Sin embargo, tenía sentido el que la secuencia que después dio en llamarse "mundo del ARN", era la más razonable. El mundo del ARN denota un periodo temprano en el desarrollo de sistemas autorreplicantes en el que el ARN asume las dos funciones, catalítica y de información. El ADN y las proteínas no llegan a escena como participantes, sino hasta mucho después.

El descubrimiento de las ribozimas (sección 28.11) a finales de la década de 1970 y principios de la de 1980, por Sidney Altman de la Universidad Yale, y por Thomas Cech de la Universidad de Colorado, colocó el concepto del mundo del ARN en una base más firme. Altman y Cech descubrieron, en forma independiente, que el ARN puede catalizar la formación y ruptura de enlaces fosfodiéster, exactamente las clases de enlace que unen a los ribonucleótidos individuales en el ARN. Eso, más el reciente descubrimiento de que el ARN ribosomal cataliza la adición de aminoácidos a la cadena de péptidos en crecimiento en la biosíntesis de proteínas, supera las deficiencias más graves del modelo del mundo del ARN, dando los precedentes de la catálisis de procesos biológicos por el ARN.

Aun si se pudiera demostrar que el ARN antecedió al ADN y a las proteínas en la evolución hacia los organismos vivos, eso no hace automáticamente que el ARN sea la primera molécula autorreplicante. Otra posibilidad es que un polinucleótido autorreplicante, basado en algún carbohidrato distinto a la D-ribosa fuera un precursor del ARN. En muchas generaciones, la selección natural podría haber llevado a la sustitución del otro carbohidrato por D-ribosa y formando ARN. Investigaciones recientes sobre polinucleótidos no naturales, realizadas por el profesor Albert Eschenmoser del Instituto Federal Suizo de Tecnología (Zurich), han demostrado, por ejemplo, que los ácidos nucleicos basados en L-treosa poseen muchas de las propiedades del ARN y del ADN.

28.13 SIDA

El enorme crecimiento de los conocimientos sobre la química de los ácidos nucleicos y su función en la biología molecular en la década de 1980, coincidió con el surgimiento del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) como una gran amenaza a la salud pública. En el SIDA, un virus devasta las defensas del organismo, hasta el grado en que sus víctimas pueden morir por infecciones que normalmente un sistema inmune sano mantiene bajo control. En poco tiempo, a partir de su descubrimiento a principios de la década de 1980, el SIDA ha cobrado más de 22 millones de vidas humanas, y estudios actuales establecen que el número de infectados es mayor a 36 millones. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el SIDA es hoy la cuarta causa principal de muerte a nivel mundial, y la principal en África.

Los virus que causan el SIDA son los virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2). Ambos son **retrovirus**, lo que quiere decir que su material genético es ARN, y no ADN. Los VIH requieren una célula huésped para reproducirse, y los huéspedes en los humanos son los linfocitos T4, células cuya principal función es inducir al sistema inmune a responder cuando son provocadas. El VIH penetra la pared celular de un linfocito T4 y deposita su ARN y una

enzima llamada *transcriptasa inversa* en el interior. La transcriptasa inversa cataliza la formación de una hebra de ADN que es complementaria al ARN viral. Entonces, el ADN transcrito sirve como plantilla con la que el linfocito produce copias del virus, que después salen del huésped para infectar a otras células T4. En el curso de la reproducción del VIH queda alterada la capacidad del linfocito T4 para autorreproducirse. Al disminuir la cantidad de células T4, también disminuye la capacidad del organismo para combatir las infecciones.

PROBLEMA 28.13

Cuando el ARN de un retrovirus se transcribe, ¿qué base del ADN es el complemento del uracilo en el ARN viral?

Aunque hasta ahora no se conoce una cura para el SIDA, se han logrado avances en el retraso de la aparición de los síntomas, y en la prolongación de la vida de los infectados con VIH. El primer avance en el tratamiento se dio con fármacos como el nucleósido *zidovudina*, que también se llama azidotimina o AZT. Durante la transcripción inversa, el AZT sustituye a la timidina en el ADN, que se copia del ARN viral. El AZT tiene un grupo 5′-OH, por lo que se puede incorporar a una cadena de polinucleótidos en crecimiento. Pero como no contiene un grupo 3′-OH, la cadena no puede extenderse más, y se detiene la síntesis del ADN viral, antes de que la cadena se complete.

Zidovudina (AZT) 2′,3′-Dideoxiinosina (ddI)

Hay otros nucleósidos, como la 2′,3′-dideoxiinosina (ddI), que también bloquean la acción de la transcriptasa inversa y con frecuencia se combinan con el AZT en "cocteles de fármacos". Si se usa una mezcla de fármacos, es más difícil que el virus desarrolle resistencia que si se usa uno solo.

También se usan inhibidores de transcriptasa inversa contra ciertos virus que, aunque no son retrovirus, requieren transcriptasa inversa para reproducirse. Un ejemplo es el virus que causa la hepatitis B.

El adelanto más reciente en el tratamiento de las infecciones de VIH ha sido atacar en forma simultánea al virus por un segundo frente, usando un *inhibidor de proteasa*. Recuerde, de la sección 27.10, que las proteasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de las enzimas en puntos específicos. Cuando el VIH usa el ADN de una célula para sintetizar sus propias proteínas, el producto inicial es un polipéptido largo que contiene varias proteínas diferentes unidas entre sí. Para aprovecharlas, se deben separar las proteínas individuales del agregado por hidrólisis de enlaces peptídicos catalizada por proteasas. Los inhibidores de proteasa evitan esta hidrólisis y, en combinación con los inhibidores de transcriptasa inversa, desaceleran la reproducción del VIH . Con este método se han obtenido reducciones importantes de la "carga viral" en pacientes infectados con VIH.

28.14 SECUENCIACIÓN DEL ADN

Una vez propuesta la estructura de Watson-Crick, la determinación de la secuencia de nucleótidos en el ADN emergió como una importante área de investigación. Desde el principio se vio que habría algunas dificultades, en especial si se compara con la secuenciación de proteínas. En primer lugar, la mayor parte de los ADN son biopolímeros mucho mayores que las proteínas. No sólo se necesitan tres nucleótidos para codificar un solo aminoácido, sino que, al parecer, grandes regiones del ADN no codifican para nada. Un problema menos obvio es que el alfabeto

del ADN sólo contiene cuatro letras (A, G, C y T), en comparación con los 20 aminoácidos de que están hechas las proteínas. Recuerde, también, que la secuenciación de las proteínas aprovecha que hay proteasas disponibles que rompen la cadena en aminoácidos específicos. No sólo no hay enzimas que rompan los ácidos nucleicos en bases específicas, sino que, como sólo hay cuatro bases para trabajar, los fragmentos resultantes serían demasiado pequeños para proporcionar información útil. A pesar de lo anterior, la secuenciación del ADN no sólo se desarrolló con mucha rapidez, sino que se vio que era mucho más fácil que la secuenciación de proteínas.

Para explicar la forma en que se hace la secuenciación del ADN, primero se deben mencionar las **enzimas de restricción**. Como todos los organismos, las bacterias están sujetas a infecciones por invasores externos (como virus y otras bacterias) y poseen defensas en forma de enzimas de restricción, que destruyen a su invasor rompiendo su ADN. Se conocen unas 200 enzimas de restricción distintas. A diferencia de las proteasas, que reconocen un solo aminoácido, las enzimas de restricción reconocen *secuencias* específicas de nucleótidos. La ruptura del ADN en secuencias preestablecidas produce fragmentos muy pequeños como para secuenciarlos con comodidad. Esos fragmentos menores de ADN se separan y purifican por electroforesis en gel. Cada enlace fosfato entre nucleótidos adyacentes se ioniza a un pH de 7.4, produciendo fragmentos de ADN con una carga negativa, que migran al electrodo con carga positiva. La separación depende del tamaño. Los polinucleótidos más grandes se mueven con más lentitud a través del gel de poliacrilamida que los más pequeños. Esta técnica es tan sensible, que se pueden separar dos polinucleótidos cuya longitud difiera sólo en un nucleótido, en geles de poliacrilamida.

La electroforesis en gel de las proteínas se describió en el ensayo del recuadro de la sección 27.3.

Una vez separado el ADN en fragmentos menores, cada fragmento se secuencia en forma independiente. De nuevo se usa la electroforesis en gel, esta vez como método analítico. En esta técnica, inventada por Frederick Sanger, las dos hebras de una muestra de fragmentos pequeños de ADN, de 100 a 200 pares de bases de longitud, se separan y una hebra se usa como plantilla para crear complementos de sí misma. La muestra de una hebra se divide en cuatro tubos de ensayo, donde cada uno contiene los materiales necesarios para la síntesis del ADN. Esos materiales incluyen los cuatro nucleósidos presentes en el ADN, 2′-desoxiadenosina (dA), 2′-desoxitimidina (dT), 2′-desoxiguanosina (dG) y 2′-desoxicitidina (dC) en forma de sus trifosfatos, dATP, dTTP, dGTP y dCTP.

$$HO-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{P}}-O-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{P}}-O-\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{\overset{OH}{|}}{P}}-O-CH_2\ (\text{anillo de furanosa: O, base, X, H})$$

X = OH	X = H
dATP	ddATP
dTTP	ddTTP
dGTP	ddGTP
dCTP	ddCTP

También presente en el tubo de ensayo está un análogo sintético del ATP, en el que se han sustituido los grupos hidroxilo en 2′ y 3′ por hidrógenos. A este compuesto se le llama trifosfato de 2′,3′-didesoxiadenosina (ddATP). De igual modo, el ddTTP se agrega al segundo tubo, ddGTP al tercero y ddCTP al cuarto. También, cada tubo contiene un "cebador". Es un tramo corto de la hebra complementaria de ADN, que se ha marcado con un isótopo radiactivo del fósforo (^{32}P). Cuando se examina el gel de electroforesis al final del experimento, se ubican las posiciones de los ADN formados por extensión de la cadena del cebador, con una técnica llamada *autorradiografía*, que detecta las partículas emitidas por el isótopo ^{32}P.

Al avanzar la síntesis de ADN, los nucleótidos de la solución se unen a la cadena creciente de polinucleótidos. Se efectúa la extensión de la cadena sin complicaciones, mientras los nucleótidos incorporados se deriven de dATP, dTTP, dGTP y dCTP. Sin embargo, si la especie incorporada se deriva de un didesoxi análogo, se detiene la extensión de la cadena. Como las especies didesoxi ddA, ddT, ddG y ddC carecen de grupos hidroxilo en 3′, no pueden intervenir en el enlace fosfodiéster 3′ → 5′ necesario para extender la cadena. Así, el primer tubo, el que contiene ddATP, contiene una mezcla de fragmentos de ADN de distinta longitud, *todos los cuales terminan en ddA*. De igual modo, todos los polinucleótidos del segundo tubo terminan en ddT, los del tercero terminan en ddG y los del cuarto terminan en ddC.

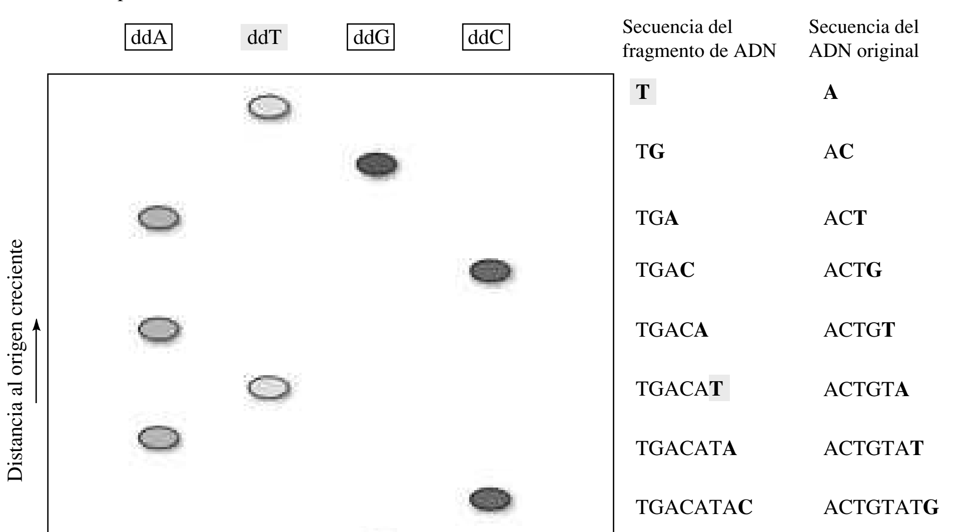


FIGURA 28.13 Secuenciación de una hebra corta de ADN (10 bases) con el método de Sanger, usando didesoxinucleótidos para detener la extensión de la cadena de polinucleótido. Se separa el ADN de hebra doble, y una de las hebras se usa para producir complementos de ella misma en cuatro tubos distintos. Todos los tubos contienen un cebador, marcado con ^{32}P, dATP, dTTP, dGTP y dCTP (vea el significado de las abreviaturas en el texto). El primer tubo contiene también ddATP, el segundo ddTTP, el tercero ddGTP y el cuarto ddCTP. Todos los fragmentos de ADN en el primer tubo terminan en A, los del segundo terminan en T, los del tercero terminan en G y los del cuarto terminan en C. La ubicación de las zonas por detección autorradiográfica del ^{32}P identifica al nucleósido terminal. Queda complementada la hebra original de ADN.

A continuación, el contenido de cada tubo se somete a electroforesis en carriles separados de la misma hoja de gel de poliacrilamida, y se localizan los ADN por autorradiografía. Un gel típico de electroforesis para un fragmento de ADN que contenga 50 nucleótidos producirá una figura de 50 bandas distribuidas en los cuatro carriles, sin traslapes. Cada banda corresponde a un polinucleótido que tiene un nucleótido más que el anterior (que puede estar en un carril distinto). Entonces sólo hay que “leer” la secuencia de nucleótidos de acuerdo con el carril en que aparece cada banda.

El método de Sanger para secuenciar el ADN se resume en la figura 28.13. Este trabajo le valió un segundo premio Nobel (el primero fue por secuenciar proteínas, en 1958). Sanger compartió el premio de Química 1980 con Walter Gilbert, de la Universidad de Harvard, quien desarrolló un método para secuenciar ADN (el método Maxam-Gilbert), y con Paul Berg, de la Universidad Stanford, responsable de muchas de las técnicas más importantes en la química y biología de ácidos nucleicos.

Una modificación reciente del método de Sanger ha dado como resultado la disponibilidad comercial de **secuenciadores de ADN**, basados en el uso, por Sanger, de análogos didesoxi de nucleótidos. Sin embargo, en lugar de marcar un cebador con ^{32}P, se modifican las partes de las base púricas y pirimídicas de los didesoxinucleótidos para que contengan una cadena lateral con un distinto colorante fluorescente, y todos los análogos didesoxi están presentes en la misma reacción. Después de la separación por electroforesis de los productos en un solo carril, el gel se lee con irradiación de láser de argón en cuatro longitudes de onda distintas. Una causa la fluorescencia de los polinucleótidos que contienen ddA, otra causa la fluorescencia de ddT modificada, etc. Los datos se guardan y analizan en una computadora, y se imprimen como secuencia de ADN. Un solo instrumento puede secuenciar unas 10 000 bases por día.

Además de secuenciar partes de ADN, o genes individuales, la secuenciación del ADN ha llegado a ser una técnica tan eficaz que se han secuenciado los genomas completos de más de mil organismos. El primer grupo, y el mayor de esos organismos, fue el de los virus con genomas relativamente pequeños. Después fue el de una bacteria con 1.8 millones de pares de bases; en seguida el de la levadura para pan con 12 millones de pares de bases, seguida por el de un gusano redondo, con 97 millones. En el año 2000 se anunciaron las secuencias del genoma de la planta de mostaza silvestre, con 100 millones de pares de bases, y el de la mosca de las frutas, con 180 millones de pares de bases. En el horizonte se avista el genoma humano, con 3 000 millones de pares de bases.

28.15 EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO

En 1988, el Consejo Nacional de Investigación (NRC, de *National Research Council*) de Estados Unidos recomendó que ese país organizara un programa para obtener el mapa, y después la secuencia, del genoma humano. Poco después, el congreso de Estados Unidos autorizó la primera asignación de fondos de lo que sería un proyecto de 3 000 millones de dólares en 15 años. Se adoptó la mayor parte de las recomendaciones del NRC para efectuar el proyecto, incluyendo una estrategia y subrayando el desarrollo tecnológico en las primeras etapas, seguido por la secuenciación de organismos modelo antes de emprender la del genoma humano. La recomendación del NRC, de que Estados Unidos colaborara con otros países, también se cumplió con la participación de otros equipos del Reino Unido, Japón, Francia, Alemania y China.

El International Human Genome Sequencing Consortium fue encabezado por Francis S. Colin de los U. S National Institutes of Health.

Lo que no se previó fue que en 1998 Celera Genomics de Rockville, Maryland, emprendería su propio programa de patrocinio privado, con la misma meta. Para el año 2000, los dos grupos convinieron en coordinar sus esfuerzos, y publicaron secuencias tentativas en 2001 y versiones finales en 2003.

En vista de que, por ejemplo, la mosca de la fruta tiene unos 13 000 genes, los investigadores esperaban que los humanos tuvieran aproximadamente 100 000. La primera sorpresa que causó la secuencia del genoma humano fue que los humanos tienen muchos menos genes de los que se creía, sólo unos 35 000. Como el ADN humano tiene que codificar más proteínas que el ADN de la mosca de la fruta, la expresión del gen debe ser más complicada que la que sugiere la frase “un gen-una proteína”. Rompecabezas como éste pertenecen al nuevo campo de investigación de la **genómica**, el estudio de las secuencias y las funciones de los genomas.

Se ha llamado “libro de la vida” a la secuencia del genoma humano, o con más modestia, “caja de herramientas” y “manual de instrucciones”. Independientemente de cómo se llame, promete un futuro caracterizado por una mayor comprensión de la biología humana y la ciencia médica.

28.16 PERFIL DE ADN Y LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

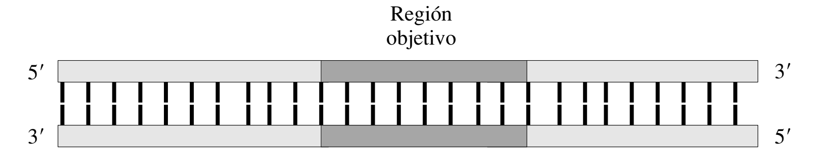
Son diferentes la secuenciación y el perfil del ADN. La primera, como hemos visto, se aplica a procedimientos para determinar la secuencia de nucleótidos en el ADN. La última también es un término familiar que suele relacionarse con pruebas en los juicios legales. En el perfil de ADN los genes mismos son de poco interés, porque su papel en la codificación de proteínas demanda que sean poco distintos, si es que lo son, entre individuos. Pero menos de 2% del genoma humano codifica para proteínas. La mayor parte de él está en regiones que no codifican, y este ADN sí varía entre individuos. La ruptura enzimática del ADN produce una mezcla de fragmentos que se pueden separar por electroforesis, produciendo un patrón de bandas que con más probabilidad pertenece a un individuo que a otros. Si se repite el proceso con otras enzimas divisoras se obtiene un patrón distinto de enlaces y aumenta la probabilidad de que la identificación sea correcta. Hasta la década de 1980, el factor limitante tanto en el perfil como en la secuenciación de ADN era con frecuencia la pequeña cantidad de muestra disponible. Un gran avance, llamado **reacción en cadena de la polimerasa** (**PCR**, de *polymerase chain reaction*), supera bien este obstáculo, y fue reconocido con el premio Nobel de Química 1993 su inventor, Kary B. Mullis.

Una revisión sobre la PCR aparece en la edición de abril de 1993 del *Journal of Chemical Education*, pp. 273-280. Un experimento PCR apropiado para laboratorios de bachillerato aparece en la edición de abril de 1994, pp. 340-341.

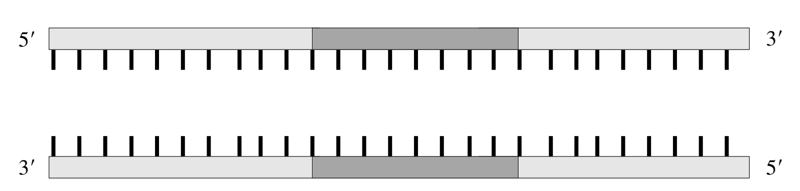
La principal aplicación de la PCR es “amplificar”, o hacer cientos de miles, hasta millones, de copias de una parte de la secuencia del polinucleótido en una muestra de ADN. Suponga, por ejemplo, que se desea copiar una región del ADN de la muestra con 500 pares de bases. Se está entonces hablando de un total de 1 millón de pares de bases. Se comenzaría como se describió en la sección 28.14, dividiendo al ADN en fragmentos menores usando enzimas de restricción, y después se usaría la PCR para hacer copias del fragmento que se desee.

En la figura 28.14 se ilustra la forma en que funciona la PCR. En general, implica varios ciclos de una secuencia de tres pasos. Al examinar la figura 28.14, el lector debe tener en cuenta que el material que se desea no surge sino después del tercer ciclo. Después, su contribución a la mezcla de fragmentos de ADN aumenta en forma desproporcionada. Los ciclos repetitivos

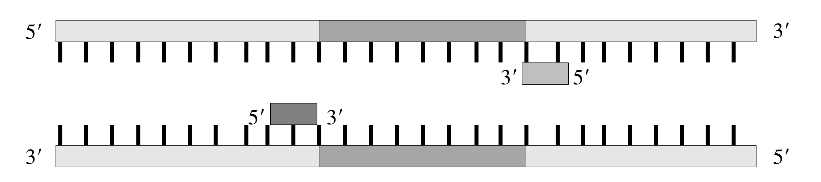
a) Un ADN de doble hebra contiene una secuencia de polinucleótidos (la región objetivo) que se desea amplificar (es decir, hacer millones de copias de ella).



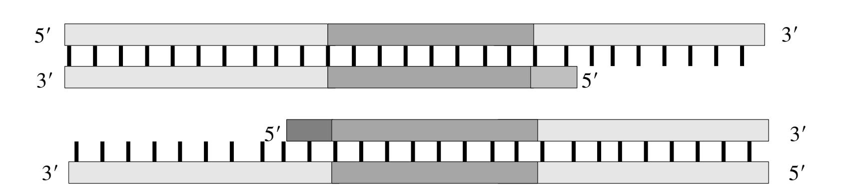
b) Al calentar el ADN a ≈95°C se causa la separación de las hebras. Es el paso de desnaturalización.



c) Al enfriar la muestra a ≈60°C, un oligonucleótido cebador se une a una hebra, y el otro cebador a la otra hebra. Es el paso de cebado.



d) En presencia de cuatro nucleótidos de ADN y de la enzima ADN polimerasa, el cebador crece en su dirección 3′ al agregar nucleótidos que son complementarios a la hebra original de ADN. Es el paso de síntesis, y se lleva a cabo a ≈72°C.



e) Los pasos *a*) a *d*) constituyen un ciclo de la reacción en cadena de la polimerasa, y producen dos moléculas de ADN de doble hebra a partir de una. Por desnaturalización de los dos ADN y cebado de las cuatro hebras se obtiene:

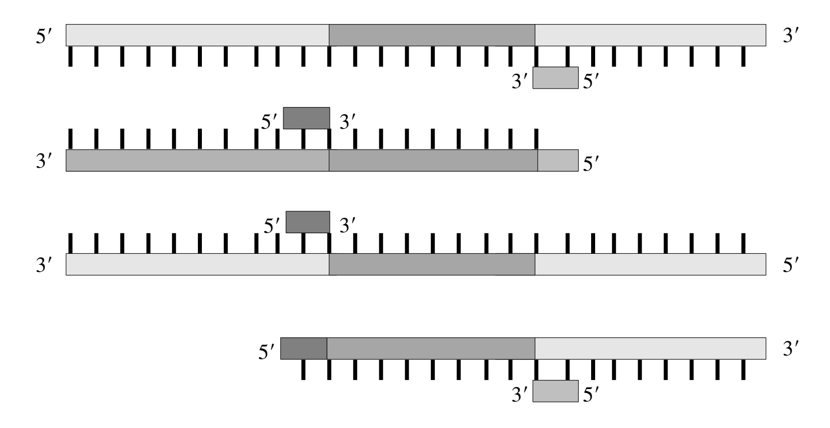
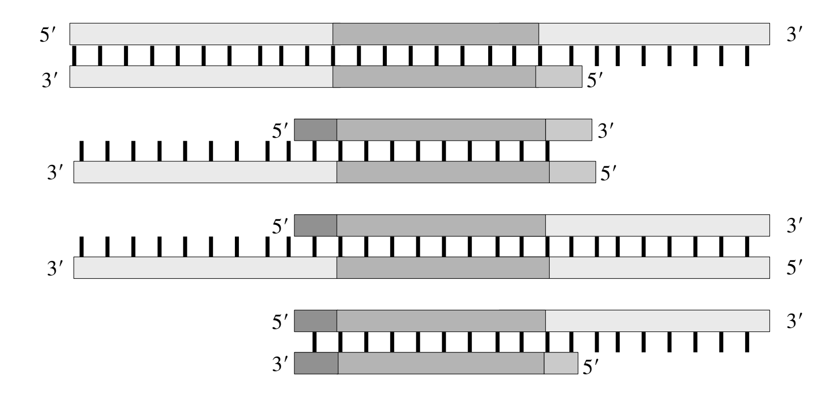


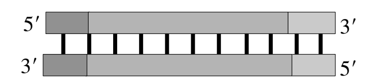
FIGURA 28.14 La reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se muestran tres ciclos; la región objetivo aparece después del tercer ciclo. Los ciclos adicionales causan una amplificación de la región objetivo.

FIGURA 28.14 (*continuación*)

f) El alargamiento de los fragmentos cebados de polinucleótido completa el segundo ciclo, y se obtienen cuatro ADN.



g) Entre los ocho ADN que se formaron en el tercer ciclo, hay dos que tienen la estructura que se indica. Es la estructura que aumenta en forma desproporcionada en los ciclos sucesivos.



de PCR hacen aumentar tanto la cantidad de material como su homogeneidad (tabla 28.4). Si cada paso tiene 100% de rendimiento, es posible tener una amplificación mayor a mil millones después de 30 ciclos.

Cada ciclo comprende tres pasos:

1. Desnaturalización
2. Cebado
3. Síntesis (llamado también extensión o alargamiento)

Todas las sustancias necesarias para la PCR están presentes siempre, y para pasar de un ciclo al siguiente sólo es necesario cambiar la temperatura a intervalos de tiempo adecuados. Todo el proceso se hace en forma automática, y 30 ciclos pueden completarse en algunas horas.

El ADN de doble hebra que se muestra en la figura 28.14*a*) contiene la secuencia de polinucleótidos (la región objetivo) que se desea amplificar. El ADN se desnaturaliza calentándolo a ≈95°C, con lo que se separan las hebras al romper los puentes de hidrógeno entre ellas [figura 28.14*b*)].

TABLA 28.4 Distribución de ADN al aumentar el número de ciclos de PCR

Ciclo número	Cantidad total de ADN*	Cantidad de ADN que sólo contiene la región objetivo
0 (inicio)	1	0
1	2	0
2	4	0
3	8	2
4	16	8
5	32	22
10	1 024	1 004
20	1 048 566	1 048 526
30	1 073 741 824	1 073 741 764

*La cantidad total de ADN es 2*n*, donde *n* = cantidad de ciclos.

Entonces se enfría la solución a ≈60°C para permitir la formación de nuevos puentes de hidrógeno [figura 28.14*c*)]. Sin embargo, la mezcla de reacción contiene concentraciones mucho mayores de dos moléculas cebadoras que de ADN, y los nuevos puentes de hidrógeno se forman entre las hebras de ADN separadas y cebadores, y no entre las dos hebras.

Cada cebador es un oligonucleótido sintético de unas 20 bases, preparado de tal modo que sus secuencias son complementarias a las secuencias (previamente determinadas) que flanquean a las regiones objetivo de hebras opuestas. Así, cada cebador se fija a una hebra. El extremo 3′-hidroxilo de cada cebador apunta hacia la región objetivo.

Queda dispuesto el escenario ahora para que la síntesis de ADN se haga a partir del extremo 3′ de cada cebador [figura 28.14*d*)]. La solución contiene una ADN polimerasa y Mg^{2+} además de los trifosfatos de desoxinucleósido dATP, dTTP, dGTP y dCTP. La ADN polimerasa que se usa es la llamada *Taq polimerasa*, que es estable y activa a la temperatura a la que se efectúa el tercer paso del ciclo (72°C).

La polimerasa Taq se encontró por primera vez en una bacteria (*Thermus aquaticus*) que vive en las fuentes termales del Parque Nacional Yellowstone. A las bacterias de este tipo se les llama termófilas, porque prosperan en ambientes cálidos.

Los productos del primer ciclo son dos ADN, cada uno de los cuales está formado por una hebra más larga y una más corta. Esos productos se sujetan a un segundo ciclo de tres pasos [figura 28.14*e*) a *f*)] para obtener cuatro ADN. Dos de esos cuatro contienen una "hebra" que no es más que la región objetivo flanqueada por cebadores. En el tercer ciclo, esas dos "hebras" ultracortas producen dos ADN de la clase que se observa en la figura 28-14*g*). Este producto sólo contiene la región objetivo y los cebadores, y es la que aumenta en forma desproporcionada en los ciclos posteriores.

Desde su introducción en 1985, la PCR se ha aplicado prácticamente a cada estudio donde se requieren muestras de ADN. Esos estudios incluyen, por ejemplo, estudios para determinar las características genéticas de la anemia falciforme, la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística. La PCR puede detectar infección por VIH cuando el virus existe en cantidades tan pequeñas que todavía no han aparecido los síntomas de la enfermedad. En la ciencia forense, el análisis de ADN amplificado por la PCR, de cantidades diminutas de sangre o semen, ha ayudado a condenar al culpable y a liberar al inocente. Los antropólogos usan cada vez más la información del análisis de ADN para rastrear los orígenes de los grupos raciales y étnicos, aunque a veces es difícil, por motivos culturales, convencer a las personas que proporcionen voluntariamente muestras de su sangre. Gracias a la PCR, hoy un solo cabello es suficiente.

Los investigadores de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, de *Centers for Disease Control*) de Estados Unidos usaron la PCR para ayudar a identificar el agente infeccioso responsable de un brote de fiebre hemorrágica especialmente peligrosa, que apareció en el sureste de Estados Unidos en 1993. Al cebar con oligonucleótidos sintéticos que tenían secuencias complementarias a virus hanta conocidos, las partes del ADN viral obtenidas de los pacientes infectados con la enfermedad se pudieron amplificar con éxito. No sólo se obtuvo así material para análisis; también pareció indicar que el nuevo ADN viral tenía tramos donde su secuencia era la misma que en los virus hanta ya conocidos. Así, se vio que el "virus de cuatro esquinas" es una nueva cepa de virus hanta, y se desarrollaron procedimientos de diagnóstico especiales para él.

"Cuatro esquinas" describe donde se descubrió el virus. Es la región donde se unen Nuevo México, Colorado y Utah.

En fecha más reciente, se demostró que la PCR es una herramienta valiosa para detectar y analizar el ántrax, que pretendían utilizar los terroristas en el otoño de 2001.

28.17 RESUMEN

Sección 28.1 Muchos compuestos de importancia biológica se relacionan con los compuestos heterocíclicos aromáticos pirimidina y purina.

Pirimidina Purina

La estructura de la guanina ilustra una propiedad importante de las pirimidinas y purinas sustituidas. El sustituyente oxígeno en el anillo favorece a la forma cetónica, más que a la enólica. La sustitución del amino no lo hace.

Guanina

Sección 28.2 Los **nucleósidos** son derivados de bases pirimídicas y púricas con carbohidratos. Los nucleósidos más importantes se derivan de la D-ribosa y la 2-desoxi-D-ribosa.

Timina

2′-Desoxi-D-ribosa

Timidina

Sección 28.3 Los **nucleótidos** son ésteres de nucleósidos y ácido fosfórico.

5′-Monofosfato de timidina

En el ejemplo que se observa, el grupo 5′-OH está fosforilado. También hay nucleótidos en los que alguno de los otros grupos OH tiene la función éster fosfato. Los fosfatos cíclicos son comunes e importantes como mensajeros bioquímicos.

Sección 28.4 La **bioenergética** se ocupa, con la termodinámica, de los procesos biológicos. Se dedica atención especial a $\Delta G°'$, el cambio de energía libre estándar de las reacciones a pH = 7. Cuando el signo de $\Delta G°'$ es $+$, la reacción es **endergónica**; cuando el signo de $\Delta G°'$ es $-$, la reacción es **exergónica**.

Sección 28.5 El **trifosfato de adenosina (ATP)** es un compuesto clave en el almacenamiento y suministro biológicos de la energía.

Trifosfato de adenosina (ATP)

La hidrólisis del ATP a ADP y HPO_4^{2-} es exergónica.

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + HPO_4^{2-} \qquad \Delta G^{\circ\prime} = -31 \text{ kJ } (-7.4 \text{ kcal})$$

Muchos procesos bioquímicos que formalmente son endergónicos se vuelven exergónicos cuando se acoplan mecanísticamente a la hidrólisis del ATP.

Sección 28.6 Muchos compuestos importantes contienen dos o más nucleótidos unidos por un enlace de **fosfodiéster**. Los más conocidos son aquellos en donde el fosfodiéster une al oxígeno 5′ de un nucleótido con el oxígeno 3′ del otro.

Los **oligonucleótidos** contienen unos 50 nucleótidos o menos, unidos por enlaces fosfodiéster; los **polinucleótidos** pueden contener miles de nucleótidos.

Sección 28.7 Los **ácidos nucleicos** son polinucleótidos contenidos en las células. El carbohidrato componente es D-ribosa en el ácido ribonucleico (ARN) y 2-desoxi-D-ribosa en el ácido desoxirribonucleico (ADN).

Sección 28.8 La forma más común de ADN es B-ADN, que existe en forma de doble hélice derecha. El esqueleto de carbohidratos-fosfatos está en el exterior, y las bases pirimídicas y púricas apuntan hacia el interior. La doble hélice está estabilizada por puentes de hidrógeno complementarios (apareamiento de bases) entre adenina (A) y timina (T), y entre guanina (G) y citosina (C).

Sección 28.9 En el interior del núcleo celular, el ADN doble helicoidal adopta una estructura terciaria de **superhélice**, en la que tramos cortos se enrollan en torno a proteínas llamadas **histonas**. Eso reduce la longitud efectiva del ADN, y lo mantiene ordenado.

Sección 28.10 Durante la replicación del ADN, las dos hebras de la doble hélice comienzan a desenredarse, exponiendo las bases pirimídicas y púricas en su interior. Nucleótidos con bases complementarias se unen a las hebras originales, y se unen entre sí con enlaces fosfodiéster con ayuda de ADN polimerasa. Cada nueva hebra crece en su dirección 5′→3′.

Sección 28.11 En la expresión de genes intervienen tres ARN. En la fase de **transcripción**, se sintetiza una hebra de **ARN mensajero** (**mARN**) a partir de una plantilla de ADN. Las cuatro bases A, G, C y U, tomadas tres a la vez, generan 64 combinaciones posibles llamadas **codones**. Esos 64 codones forman el **código genético** y codifican para los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, más las señales de inicio y término. La secuencia del mARN se **traduce** en una secuencia determinada de proteína en los ribosomas. Allí, unos polinucleótidos pequeños, llamados **ARN de transferencia** (**tARN**), cada uno conteniendo un **anticodón** complementario a un codón de mARN, porta al aminoácido correcto para su incorporación a la

proteína en formación. El **ARN ribosomal** (**rARN**) es el principal componente de los ribosomas, y parece catalizar la biosíntesis de las proteínas.

Sección 28.12 El codón de inicio para la biosíntesis de proteínas es AUG, igual que el codón para la metionina. Así, todas las proteínas tienen metionina al principio, como aminoácido N-terminal, pero la pierden después de su formación. La reacción responsable de extender la cadena de proteína es la sustitución nucleofílica en el acilo.

Sección 28.13 El VIH, causante del SIDA, es un retrovirus. Su material genético es ARN, y no ADN. El VIH contiene una enzima llamada transcriptasa inversa, que permite que su ARN sirva como plantilla para la síntesis de ADN en la célula hospedera.

Sección 28.14 La secuencia de nucleótidos del ADN se puede determinar con una técnica con la cual se deja que un tramo corto de ADN de una hebra produzca su complemento en presencia de didesoxi análogos de ATP, TTP, GTP y CTP. La formación de ADN termina cuando un didesoxi análogo se incorpora a la cadena de polinucleótidos en crecimiento. Se produce una mezcla de polinucleótidos diferentes entre sí, por un nucleósido de incremento, y se analiza por electroforesis. A partir de la secuencia observada de la cadena complementaria, se deduce la secuencia del ADN original.

Sección 28.15 La secuencia de nucleótidos que forman el genoma humano se ha determinado. Se cree que el mayor conocimiento de la biología humana que ello permite afectará en forma importante la práctica de la medicina.

Sección 28.16 En el **perfil de ADN** las regiones no codificadoras se cortan en fragmentos menores, usando enzimas que reconocen secuencias específicas, y esos trozos más pequeños de ADN se separan entonces por electroforesis. Se cree que el patrón de fragmentos de ADN observada es muy específica de la fuente del ADN. Al usar la **reacción en cadena de la polimerasa** (**PCR**), se pueden producir millones de copias de cantidades diminutas de ADN en un tiempo relativamente corto.

PROBLEMAS

28.14 El 5-*fluorouracilo* es un componente de una mezcla de tres fármacos usados en la quimioterapia de cáncer de mama. ¿Cuál es su estructura?

28.15 *a*) ¿Cuál isómero, la forma cetónica o la enólica, de la cisteína es el ácido más fuerte?

NH_2 NH_2
N N
N O N OH
H

cetónica enólica

b) ¿Cuál es la relación entre la base conjugada de la forma cetónica y la base conjugada de la forma enólica?

28.16 Las aves excretan nitrógeno en forma de *ácido úrico*. El ácido úrico es una purina que tiene la fórmula molecular $C_5H_4N_4O_3$. No tiene enlaces C—H. Escriba una fórmula estructural para el ácido úrico.

28.17 La *nebularina* es un nucleósido tóxico obtenido en una especie de hongos. Su nombre sistemático es 9-β-D-ribofuranosilpurina. Escriba una fórmula estructural para la nebularina.

28.18 El análogo de la adenosina con D-arabinosa es un agente antiviral (vidarabina) usado para el tratamiento de la conjuntivitis y el herpes zoster. Escriba una fórmula estructural para este compuesto.

28.19 La adenina es una base débil. ¿Cuál de los tres nitrógenos señalados con flechas, en la fórmula estructural siguiente, está protonado en solución ácida? Una evaluación de resonancia de las tres formas protonadas le indicará cuál es la más estable.

28.20 Cuando se calienta 6-cloropurina en solución acuosa de hidróxido de sodio, se convierte cuantitativamente en *hipoxantina*. Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción.

6-Cloropurina Hipoxantina

28.21 El tratamiento de la adenosina con ácido nitroso forma un nucleósido llamado *inosina*. Sugiera un mecanismo razonable para esta reacción.

Adenosina Inosina

28.22 El 5′-nucleósido de la inosina es el *ácido inosínico* ($C_{10}H_{13}N_4O_8P$), que se adiciona a los alimentos como intensificador de sabor. ¿Cuál es la estructura del ácido inosínico? (La estructura de la inosina se puede observar en el problema 28.21.)

28.23 La fosforilación de α-D-glucopiranosa por ATP (sección 28.3) tiene $\Delta G°' = -23$ kJ, a 298 K.

a) ¿Esta reacción es exergónica o endergónica?

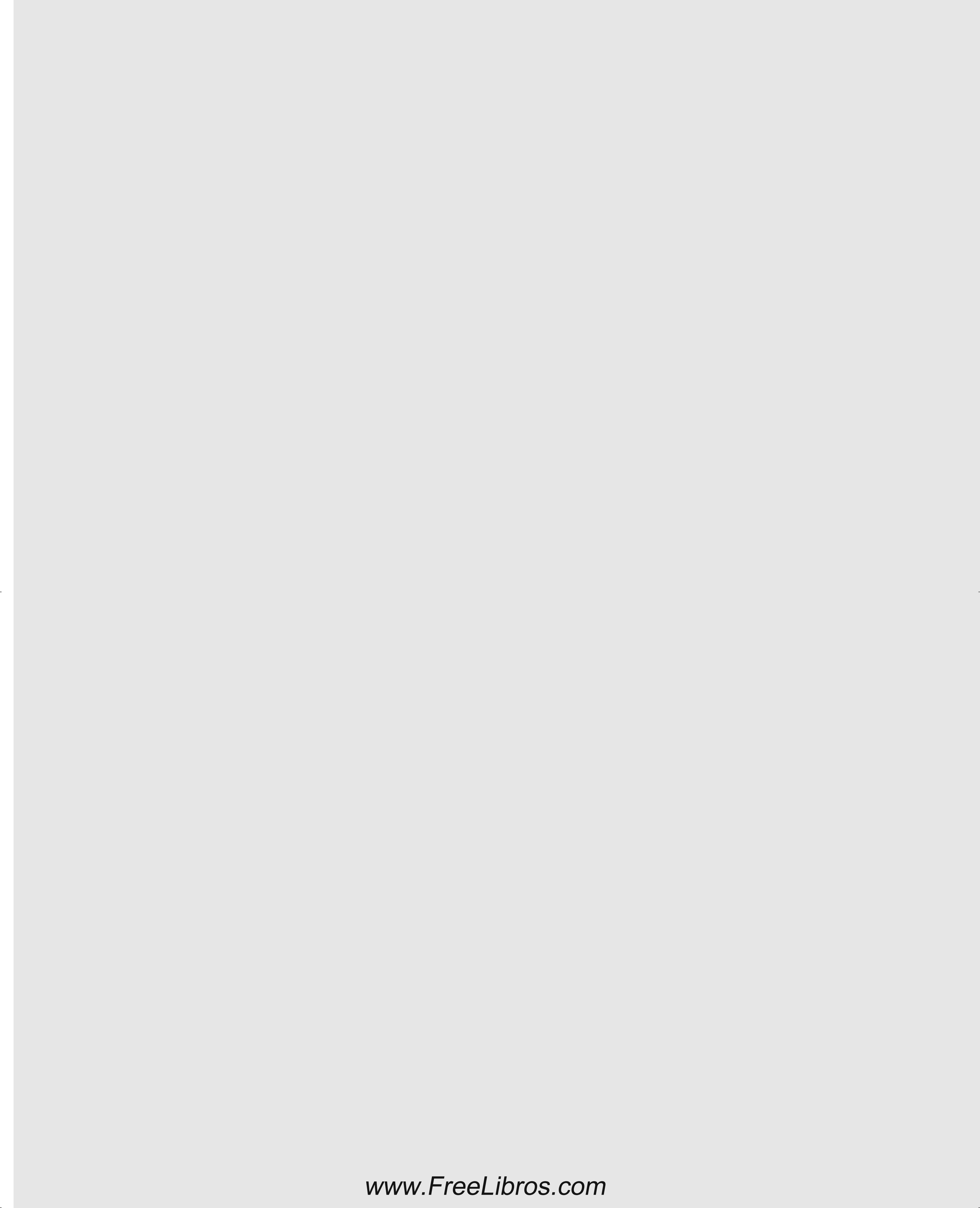
b) ¿Cómo podría cambiar el valor de $\Delta G°'$ en ausencia de la enzima hexoquinasa? ¿Sería más positivo, más negativo, o quedaría igual? ¿Por qué?

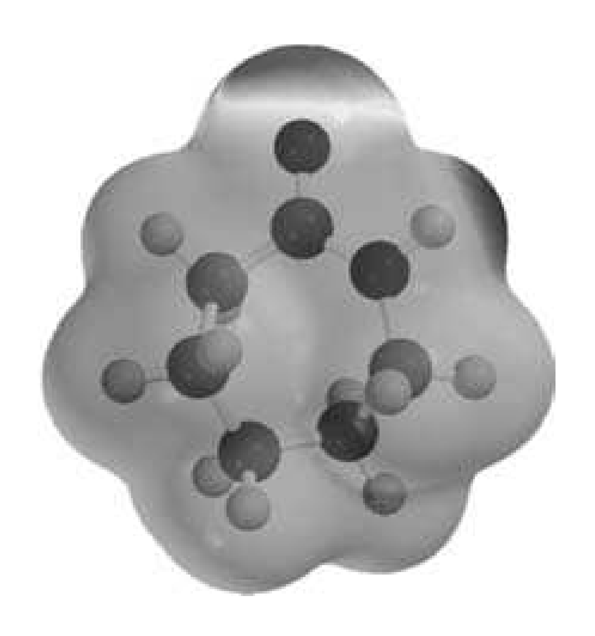
c) Use el valor de la hidrólisis de ATP a ADP (sección 28.5) para calcular $\Delta G^{\circ\prime}$ para la reacción de α-D-glucopiranosa con fosfato inorgánico. ¿Esta reacción es exergónica o endergónica?

HPO_4^{2-} + (α-D-glucopiranosa) ⟶ H_2O + (α-D-glucopiranosa 6-fosfato)

HO—CH₂, HO, HO, O, OH, OH → ⁻O, O, ⁻O—P, O—CH₂, HO, HO, O, OH, OH

28.24 En uno de los primeros experimentos diseñados para elucidar el código genético, Marshall Nirenberg, de los National Institutes of Health de Estados Unidos (premio Nobel en fisiología o medicina, 1968) preparó un mARN sintético, en el que todas las bases eran uracilo. Agregó este poli(U) a un sistema sin células, que contenía todos los materiales necesarios para biosintetizar proteínas. Se obtuvo un polímero de un solo aminoácido. ¿Qué aminoácido se polimerizó?





Polímeros sintéticos

Esbozo del capítulo

29.1 **ANTECEDENTES** 1217

29.2 **NOMENCLATURA DE LOS POLÍMEROS** 1218

29.3 **CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: TIPO DE REACCIÓN** 1219

29.4 **CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: CRECIMIENTO EN CADENA Y CRECIMIENTO POR PASOS** 1221

29.5 **CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: ESTRUCTURA** 1222

29.6 **CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: PROPIEDADES** 1225

29.7 **POLÍMEROS DE ADICIÓN: REPASO Y PERSPECTIVA** 1226

29.8 **RAMIFICACIÓN DE CADENAS EN LA POLIMERIZACIÓN POR RADICALES LIBRES** 1228

29.9 **POLIMERIZACIÓN ANIÓNICA: POLÍMEROS VIVOS** 1231

29.10 **POLIMERIZACIÓN CATIÓNICA** 1233

29.11 **POLIAMIDAS** 1234

29.12 **POLIÉSTERES** 1236

29.13 **POLICARBONATOS** 1237

29.14 **POLIURETANOS** 1237

29.15 **COPOLÍMEROS** 1238

29.16 **RESUMEN** 1240

PROBLEMAS 1243

CAPÍTULO 29

Mecanismos

29.1 Ramificación en el polietileno causada por transferencia intramolecular de un hidrógeno . . . 1229

29.2 Ramificación en el polietileno causada por transferencia intermolecular de un hidrógeno . . . 1230

29.3 Polimerización aniónica del estireno . . . 1231

29.4 Polimerización catiónica del 2-metilpropeno . . . 1234

Un **polímero** es una sustancia formada por **macromoléculas**, moléculas que contienen una cantidad muy grande de átomos y tienen un alto peso molecular. El almidón, la celulosa, la seda y el ADN son ejemplos de polímeros naturales. Entre los muchos polímeros sintéticos están el nailon, el polietileno y la baquelita. Los polímeros no necesitan ser homogéneos, y la mayoría no lo son. Aun uno tan sencillo como el polietileno es una mezcla de macromoléculas con distintas longitudes de cadena y distintos grados de ramificación.

Este capítulo trata acerca de los polímeros sintéticos, muchos de los cuales ya se presentaron en capítulos anteriores, donde se subrayó la relación entre las reacciones con que se preparan y las reacciones básicas de la química orgánica. En este capítulo se agregarán nuevos polímeros y otros métodos a los que ya se presentaron, con lo que se comprenderá mejor su síntesis, estructura y propiedades. Al hacerlo, tenga usted en cuenta que *las reacciones que se usan para preparar los polímeros son las mismas reacciones fundamentales que se efectúan entre compuestos orgánicos sencillos.*

29.1 ANTECEDENTES

Las primeras aplicaciones de la química de los polímeros implicaban la modificación química cuyo objeto era mejorar las propiedades físicas de los polímeros naturales. En 1839, Charles



FIGURA 29.1 Hubo una época en que casi nunca había duda de que todo lo de plástico era de baquelita. Hoy se buscan muchos artículos de baquelita para coleccionarlos.

Goodyear transformó el hule natural, que es frágil cuando está frío y pegajoso cuando está caliente, en una sustancia que mantiene su elasticidad dentro de un margen de temperaturas más amplio, calentándolo con azufre (vulcanización). Las primeras fibras sintéticas, llamadas *rayones*, fueron fabricadas por modificación química de la celulosa al final del siglo XIX.

Leo Baekeland patentó el primer polímero totalmente sintético, al que llamó *baquelita*, en 1910 (figura 29.1). La baquelita es un material versátil y duradero, preparado a partir de materiales de bajo costo (fenol y formaldehído), y fue el material sintético de su tipo con más éxito durante muchos años.

No obstante estos primeros éxitos, los conocimientos acerca de la *estructura* de los polímeros eran escasos. Muchos químicos creían que el hule, las proteínas y cosas por el estilo eran dispersiones coloidales de moléculas pequeñas. Durante la década de 1920, Herman Staudinger, primero en el Instituto Federal Suizo de Tecnología, y después en la Universidad de Friburgo, afirmaba que los polímeros eran compuestos de alto peso molecular, unidos por enlaces covalentes normales. Las ideas de Staudinger fueron confirmadas de modo convincente en un trabajo presentado por Wallace H. Carothers, de Du Pont, en 1929, quien llegó a conclusiones semejantes.

Se hizo un resumen de la vulcanización en el ensayo *"Polímeros de dienos"*, del capítulo 10.

Los estudios sobre la estructura de los polímeros realizados por Staudinger, y los éxitos de Carothers en la síntesis de polímeros, aceleraron el desarrollo de la química de los polímeros, en especial desde modificar polímeros naturales hasta el diseño y síntesis de materiales nuevos. Hoy se conocen miles de polímeros sintéticos, algunos con las propiedades de los materiales naturales, y otros con mejores propiedades que incluso los han reemplazado.

Staudinger recibió el premio Nobel de Química 1953 por sus estudios de los polímeros. Posiblemente ese premio lo habría compartido con Carothers, si éste no hubiera muerto súbitamente en 1937.

29.2 NOMENCLATURA DE LOS POLÍMEROS

Un monómero es cualquier compuesto con el cual se prepara un polímero.

Aunque la IUPAC ha establecido reglas para nombrar a los polímeros de acuerdo con su estructura, existe un sistema alternativo al de la IUPAC, *basado en la fuente*, con el que se nombra a los polímeros de acuerdo con los **monómeros** de los que se preparan, que se usa más.

Los nombres del sistema basado en la fuente son los más comunes; por ejemplo, polietileno (sección 6.22) y poliestireno (sección 11.17). Cuando el nombre del monómero es de una sola palabra, el polímero derivado de él se genera agregando sencillamente el prefijo *poli-*. Así, el poliacrilonitrilo y poli(cloruro de vinilo) son los polímeros del acrilonitrilo y del cloruro de vinilo, respectivamente.

$$H_2C{=}CH{-}C{\equiv}N \qquad \left[\!-CH_2{-}\underset{|}{CH}(C{\equiv}N)-\!\right]_n \qquad H_2C{=}CH{-}Cl \qquad \left[\!-CH_2{-}CH(Cl)-\!\right]_n$$

Acrilonitrilo — Poliacrilonitrilo — Cloruro de vinilo — Poli(cloruro de vinilo)

La convención para escribir las fórmulas de polímeros establece que se debe encerrar la **unidad repetitiva** dentro de corchetes, seguidos por la letra *n* para indicar que la cantidad de unidades repetitivas no se especifica; sin embargo, se supone que es grande.

PROBLEMA 29.1

A la derecha se ven las fórmulas estructurales de los ácidos acrílico y metacrílico. Escriba los nombres de los polímeros que se piden en *a*) y *b*), y represente sus estructuras en el formato de la unidad repetitiva entre corchetes.

$$H_2C{=}C(R){-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

R = H; Ácido acrílico

R = CH_3; Ácido metacrílico

a) La amida del ácido acrílico (acrilamida)

b) El éster metílico del ácido metacrílico (metacrilato de metilo)

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) *Acrilamida* es una palabra; por consiguiente, su polímero es *poliacrilamida*. La unidad repetitiva sigue el patrón ilustrado para el poliacrilonitrilo y el poli-(cloruro de vinilo).

$$H_2C{=}CH\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2 \qquad \left[\!-CH_2-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{\overset{O}{\|}}{CNH_2}}{\overset{|}{C}}}-\!\right]_n$$

Acrilamida Poliacrilamida

En la nomenclatura basada en la fuente, en realidad no se requiere que determinado polímero se obtenga del monómero "fuente". Tanto el polietilenglicol como el poli(óxido de etileno), por ejemplo, se obtienen del óxido de etileno, y tienen la misma unidad repetitiva.

$$\left[\!-CH_2CH_2O-\!\right]_n$$

La diferencia estructural entre los dos es que el valor de n es mayor para el poli(óxido de etileno) que para el polietilenglicol. Por consiguiente, sus propiedades físicas son distintas, y se les conoce por distintos nombres basados en la fuente.

Por costumbre, muchos polímeros se conocen por sus nombres comunes o comerciales. El polímero $\left[\!-CF_2CF_2-\!\right]_n$ se conoce más comúnmente como teflón y no como politetrafluoroetileno.

29.3 CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: TIPO DE REACCIÓN

La estructura, la síntesis, la producción y las aplicaciones de los polímeros abarcan tantas disciplinas que es difícil clasificarlos en una forma general. En la figura 29.2 se comparan algunas de las diversas formas. En esta sección se describirá la forma en que se clasifican los polímeros de acuerdo con el tipo de reacción, adición o condensación, que se efectúa.

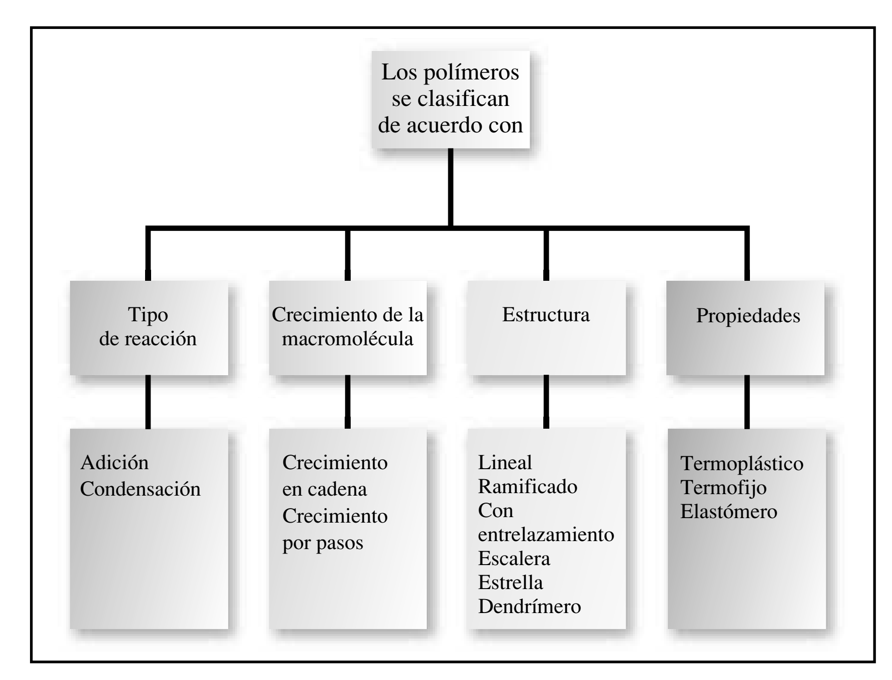


FIGURA 29.2 Clasificación de los polímeros.

Los **polímeros de adición** se forman con reacciones del tipo

$$A + B \longrightarrow A\text{—}B$$

donde el producto (A—B) conserva todos los átomos de los reactivos (A + B). En la ecuación general, A y B son monómeros que reaccionan para formar el polímero. Cuando A = B, el resultado es un **homopolímero**. El poliestireno es un ejemplo de homopolímero.

$$C_6H_5\text{—}CH{=}CH_2 \longrightarrow \left[\text{—}\underset{C_6H_5}{CH}\text{—}CH_2\text{—} \right]_n$$

Estireno Poliestireno

Cuando los dos monómeros son diferentes, el polímero es un **copolímero**. Por ejemplo, el sarán, que se usa en las envolturas protectoras para alimentos, es un copolímero de cloruro de vinilideno y cloruro de vinilo.

$$Cl_2C{=}CH_2 + ClCH{=}CH_2 \longrightarrow \left[\text{—}CCl_2\text{—}CH_2\text{—}\underset{Cl}{CH}\text{—}CH_2\text{—} \right]_n$$

Cloruro de vinilideno Cloruro de vinilo Sarán

No es necesario que los dos componentes del copolímero estén presentes en cantidades equimolares. En una formulación característica de sarán, el cloruro de vinilideno es el monómero principal (85%), y el cloruro de vinilo el menor.

Los polímeros preparados a partir de alquenos (olefinas), independientemente de si son homopolímeros o copolímeros, se llaman **poliolefinas** y son los polímeros de adición más conocidos.

No todos los polímeros de adición son poliolefinas. Por ejemplo, el formaldehído se polimeriza para formar un polímero de adición que conserva todos los átomos del monómero.

$$H_2C{=}O \rightleftharpoons \left[CH_2\text{—}O \right]_n$$

Formaldehído Poliformaldehído

Cuando se necesita formaldehído monomérico, por ejemplo, para reaccionar con un reactivo de Grignard, se prepara calentando el polímero para "despolimerizarlo".

PROBLEMA 29.2

Bajo ciertas condiciones, el formaldehído puede formar un trímero cíclico ($C_3H_6O_3$) llamado *trioxano*. Sugiera una estructura para este compuesto.

Los **polímeros de condensación** se preparan por la formación de enlace covalente entre monómeros, acompañada por la pérdida de alguna molécula pequeña, como agua, un alcohol o un halogenuro de hidrógeno. La reacción de condensación:

$$●\text{—}X + Y\text{—}○ \longrightarrow ●\text{—}○ + X\text{—}Y$$

forma un polímero de condensación al aplicarla a reactivos difuncionales. El primer paso de la condensación:

$$X\text{—}●\text{—}X + Y\text{—}○\text{—}Y \longrightarrow X\text{—}●\text{—}○\text{—}Y + X\text{—}Y$$

forma un producto que tiene grupos funcionales reactivos. La condensación de esos grupos funcionales con moléculas de reactivo aumenta la cadena.

Y—○—Y + X—●—○—Y + X—●—X ⟶ Y—○—●—○—●—X + 2X—Y

El producto conserva grupos funcionales complementarios en ambos extremos, y puede seguir creciendo.

Los polímeros de condensación más conocidos son las poliamidas, los poliésteres y los policarbonatos.

Las **aramidas** son poliamidas en las que los enlaces amida unen anillos aromáticos, y son una clase de polímero de condensación. Al calentar 1,4-bencenodiamina y el cloruro de acilo del ácido benceno-1,4-dicarboxílico (ácido tereftálico) se obtiene la aramida *kevlar*, con pérdida de cloruro de hidrógeno.

$$H_2N{-}C_6H_4{-}NH_2 \; + \; ClC(=O){-}C_6H_4{-}C(=O)Cl \longrightarrow \left[N(H){-}C_6H_4{-}NH{-}C(=O){-}C_6H_4{-}C(=O) \right]_n \; + \; nHCl$$

1,4-Bencenodiamina — Cloruro de tereftaloílo — Kevlar — Cloruro de hidrógeno

Las fibras de kevlar son resistentes y rígidas, y se usan en la fabricación de chalecos antibalas y cascos protectores, como los de la figura 29.3.



FIGURA 29.3 La seguridad de policías y militares depende de chalecos y cascos blindados, hechos de fibras de kevlar. El equipo de protección de kevlar es más efectivo que el acero, y es de menor peso.

PROBLEMA 29.3

El enlace amida entre una molécula de 1,4-bencenodiamina y una molécula de cloruro de tereftaloílo se forma con el mecanismo normal de sustitución nucleofílica en el acilo. Escriba una fórmula estructural del intermediario tetraédrico en esta reacción.

29.4 CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: CRECIMIENTO EN CADENA Y CRECIMIENTO POR PASOS

Adición y *condensación* son términos que se aplican a tipos de reacción en la química orgánica. Los términos que se aplican a las dos formas distintas en que se forman macromoléculas a partir de unidades de menor peso molecular, son exclusivos de la química de los polímeros, y se ilustran en la figura 29.4.

En un proceso de **crecimiento en cadena**, los monómeros se adicionan uno por uno al mismo extremo de una cadena en crecimiento (figura 29.4*a*). Cada cadena sólo tiene un punto de crecimiento. La concentración de monómero baja en forma gradual hasta que se agota.

En un proceso de **crecimiento por pasos** (figura 29.4*b*), las cadenas tienen cuando menos dos puntos de crecimiento. La mayoría de las moléculas de monómero se consumen en las primeras fases del proceso, y se forma una mezcla de compuestos de peso molecular intermedio, llamados **oligómeros**. Estos oligómeros reaccionan entre sí y forman el polímero. El peso molecular continúa aumentando, aun después de haber reaccionado todas las moléculas de monómero.

Los términos *crecimiento en cadena* y *crecimiento por pasos* se atribuyen a Paul Flory, a quien se le otorgó el premio Nobel de Química 1974 por sus estudios sobre la fisicoquímica de los polímeros.

En general, el crecimiento en cadena se asocia con la polimerización por adición, y el crecimiento por pasos con la polimerización por condensación. Sin embargo, no siempre es así. Se verá un ejemplo más adelante, en este capítulo, de un polímero de adición en el que el crecimiento por pasos, y no en cadena, caracteriza la formación de la macromolécula.

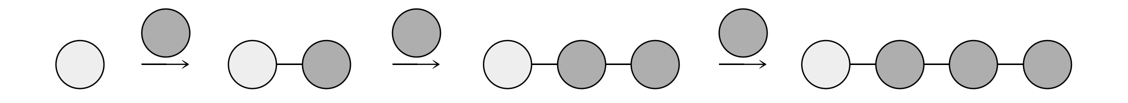
PROBLEMA 29.4

Se puede anticipar el ejemplo de “más adelante en este capítulo” examinando la reacción:

$$ROH \; + \; R'N{=}C{=}O \longrightarrow ROC(=O)NHR'$$

Esta reacción, ¿es de adición o de condensación?

a) **Crecimiento en cadena:** Los monómeros se adicionan uno por uno al mismo extremo de una cadena en crecimiento.



b) **Crecimiento por pasos:** Se forma una mezcla de polímeros de longitud intermedia (oligómeros).
Esos oligómeros reaccionan entre sí y forman cadenas más largas.

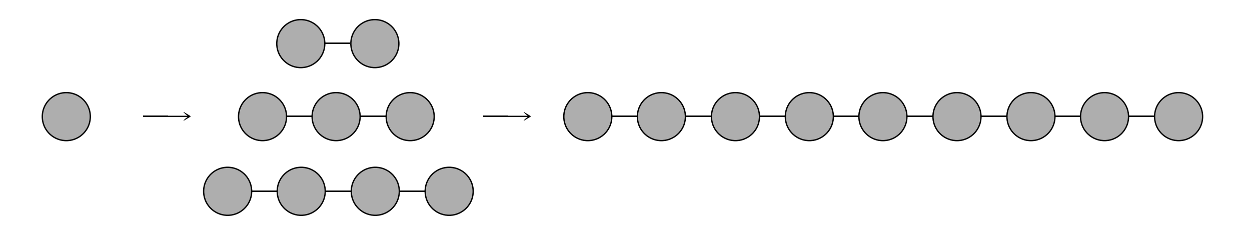


FIGURA 29.4 Polimerización por crecimiento en cadena *a*) y crecimiento por pasos *b*). Durante el crecimiento en cadena, la cantidad de monómero residual disminuye en forma gradual. En el crecimiento por pasos, el monómero se consume pronto, y el peso molecular del polímero aumenta a medida que los oligómeros se combinan formando cadenas más largas.

29.5 CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: ESTRUCTURA

Los polímeros obtenidos con los mismos compuestos pueden tener distintas propiedades, según como se fabriquen. Esas diferencias de propiedades físicas son el resultado de diferencias en la *estructura* general de la cadena de polímero. Los tres principales tipos estructurales: lineal, ramificado y entrelazado, se ilustran en la figura 29.5. Hay otros tipos estructurales, más especializados: escaleras, estrellas y dendrímeros, que tienen propiedades únicas, y a los que se investiga en forma activa.

Los **polímeros lineales** (figura 29.5*a*) tienen una cadena continua de unidades que se repiten. Las unidades repetitivas dentro de la cadena están sujetas a los requisitos normales de conformación en química orgánica. El conjunto de cadenas puede variar de *aleatorias*, como en una fuente de espagueti, hasta *ordenadas*. Los polímeros que pertenecen al extremo aleatorio se llaman **amorfos**, y los del extremo ordenado, **cristalinos**.

La mayoría de los polímeros son una mezcla de enredos aleatorios intercalados en dominios cristalinos llamados **cristalitos** (figura 29.6). El grado de cristalinidad de un polímero, esto es, el porcentaje de cristalitos, depende de la magnitud de las fuerzas intermoleculares entre las cadenas. Para determinado polímero, la densidad aumenta con la cristalinidad, porque las cadenas enredadas al azar ocupan un mayor volumen, mientras que el empacamiento más cercano pone la misma masa en menor volumen. La eficiencia con que se empacan las cadenas entre sí está muy influida por el grado de ramificación de la cadena.

Los **polímeros ramificados** (figura 29.6) tienen ramificaciones que salen de la cadena principal. En general, al aumentar la ramificación se reduce la cristalinidad de un polímero y se alteran sus propiedades como, por ejemplo, la densidad.

Compare las propiedades del polietileno de baja densidad (LDPE, de *low-density polyethylene*) y del polietileno de alta densidad (HDPE, de *high-density polyethylene*), dos de los seis polímeros lo bastante conocidos, para tener sus propios códigos de identificación para el reciclamiento de residuos (tabla 29.1). Ambos son homopolímeros del polietileno, pero se preparan con métodos diferentes, y tienen distintas propiedades y usos. Como indican sus nombres, el LDPE tiene menor densidad que el HDPE (0.92 g/cm^3 *versus* 0.96 g/cm^3). El de baja densidad es más suave, y el de alta densidad más rígido. El de baja densidad tiene menor punto de fusión que el de alta densidad. El polietileno de baja densidad es el plástico que se usa para la elaboración de las bolsas de compras; el de alta densidad se usa para fabricar botellas, garrafones y tanques de gasolina.

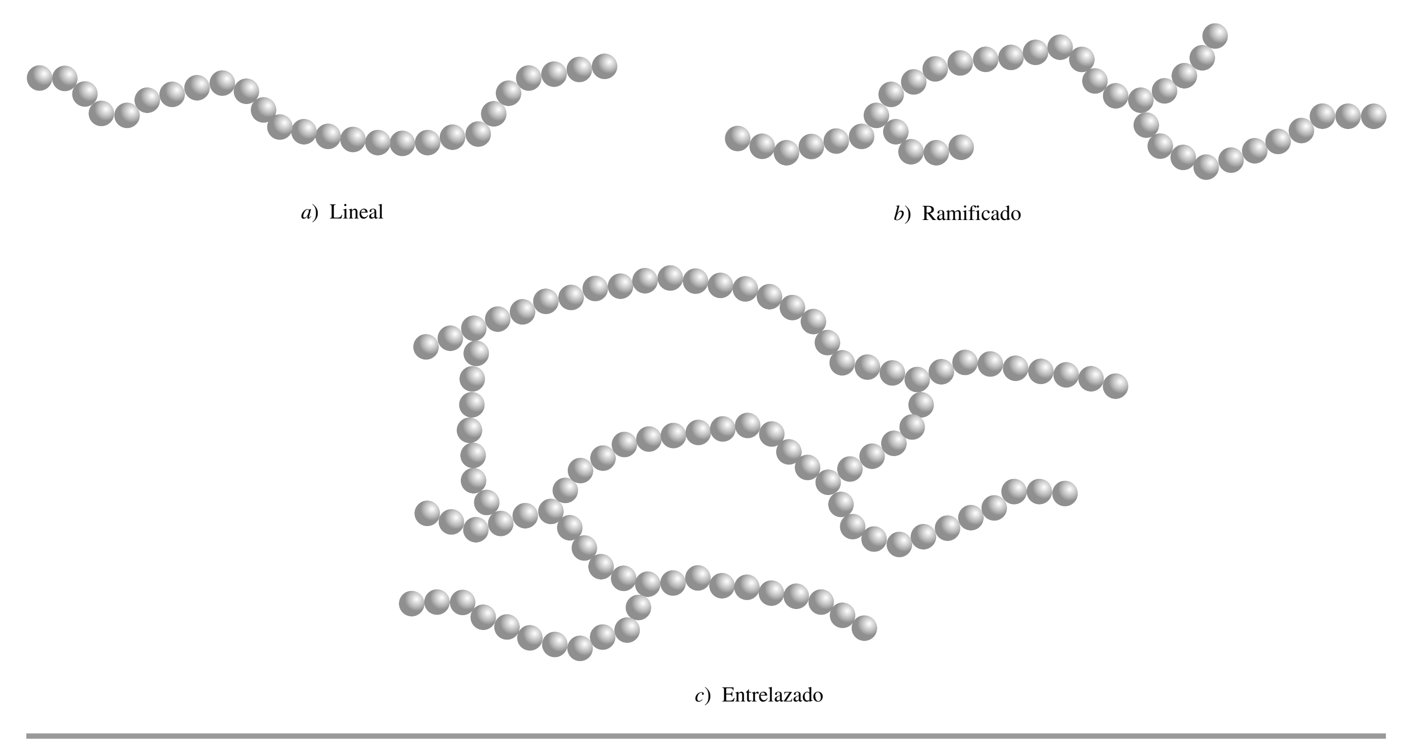


FIGURA 29.5 *a*) Un polímero lineal tiene una cadena continua. *b*) Un polímero ramificado tiene ramificaciones relativamente cortas unidas con la cadena principal. *c*) Un polímero entrelazado tiene unidades de enlaces covalentes entre las cadenas.

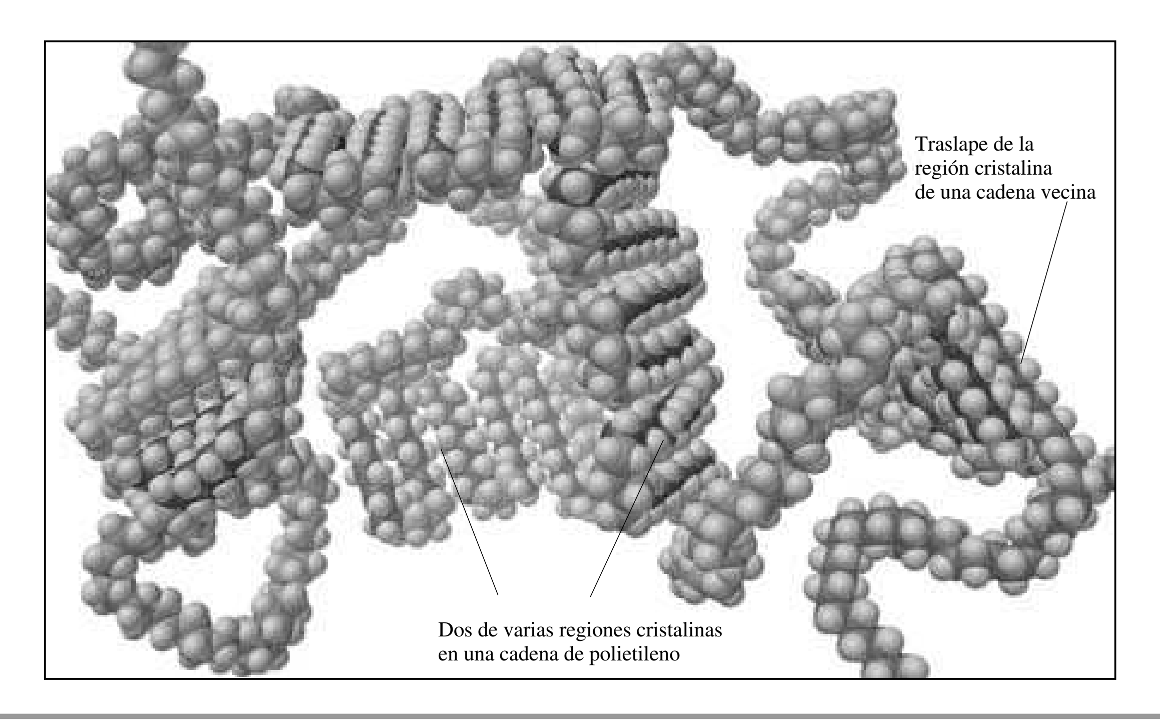


FIGURA 29.6 El polietileno contiene regiones enredadas al azar (amorfas) y regiones ordenadas (cristalinas). Las regiones ordenadas (cristalitos) de una cadena se ven más oscuras que la cadena aleatoria principal. Los cristalitos donde intervienen la cadena principal y otras vecinas están en rojo y amarillo. Reimpresas con autorización de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 470. (Vea sección a color, p. C-20.)

TABLA 29.1 Reciclamiento de plásticos

Símbolo	Polímero	Algunos usos*	
		Nuevo	**Reciclado**
1 PETE	Poli(tereftalato de etileno)	Fibras textiles de poliéster, cuerdas de neumáticos, película fotográfica, botellas para bebidas refrescantes y para agua, recipientes para alimentos	Fibras para alfombras, botellas para detergentes, tinas de baño, partes de automóviles y cintas de video
2 HDPE	Polietileno de alta densidad	Botellas, tanques de combustible para automóviles, garrafones para leche, bolsas, forros para cajas de cereales	Madera plástica para usos exteriores (mesas de día de campo, buzones de correo, plataformas, basureros, macetas)
3 V	Poli(cloruro de vinilo)	Losetas de piso, paredes de vinilo, tubos para plomería, canalones y bajantes, mangueras para jardín, cortinas para regadera, marcos para ventanas, empaques en ampolla	Muchos de los usos del poli(cloruro de vinilo) reciclado son los mismos que tiene con el material virgen
4 LDPE	Polietileno de baja densidad	Bolsas para basura y para empaquetar, botellas, bolsas de víveres	Película para empaque y bolsas
5 PP	Polipropileno	Tapetes para interiores y exteriores, cuerdas, botellas para medicinas, empaques	Tapetes para interiores y exteriores, cuerdas, redes de pesca, lonas y autopartes
6 PS	Poliestireno	Cajas de televisor, maletas, cartones para cajas de huevo, juguetes, vasos de espuma de estireno, electrodomésticos	Aislamiento de espuma de estireno y empaques, perchas para prendas, recipientes
7 OTROS	Otros (acrílicos, nailon, policarbonatos, etc.)	Botellones reusables de 5 galones para agua, defensas y otras partes de automóviles, neumáticos, teléfonos, cascos de seguridad	

*Con frecuencia, los usos de los plásticos nuevos y reciclados son los mismos, y muchos productos se fabrican con una mezcla de material nuevo y reciclado.

La diferencia estructural entre los dos es que el LDPE está más ramificado, con un promedio de unas 20 ramificaciones por cada mil átomos de carbono, en contraste con unas 5 por mil en el HDPE. La mayor densidad del HDPE se debe a que se empaca más masa en el mismo volumen. Las cadenas no ramificadas se empacan con más eficiencia que las ramificadas, lo que se traduce en fuerzas intermoleculares mayores, mayor cristalinidad y un material más fuerte y duradero.

Los polímeros estereorregulares, inclusive el polipropileno isotáctico, se describieron en la sección 7.15.

Como el HDPE, el polipropileno isotáctico es muy cristalino y tiene muchos usos, incluyendo la fabricación de fibras para cuerdas y alfombras. El polipropileno atáctico, por otro lado, es mucho menos cristalino y tiene pocas aplicaciones.

Las cadenas en un **polímero entrelazado** o **de red** (figura 29.5*c*) se unen entre sí por unidades de enlazamiento, que pueden ser largas o cortas y estar formadas por las mismas unidades repetitivas que la cadena principal u otras distintas. Por ejemplo, en la vulcanización se unen cadenas de hidrocarburos del hule natural mediante unidades —S—S—. En general, el entrelazamiento aumenta la rigidez, porque restringe el movimiento de las cadenas de polímero. El hule vulcanizado es un elastómero muy entrelazado; la baquelita es muy entrelazada.

29.6 CLASIFICACIÓN DE LOS POLÍMEROS: PROPIEDADES

La forma en que un polímero responde a cambios de temperatura es importante, no sólo con respecto a las condiciones bajo las que se puede usar, sino también por los métodos con que se transforma en un producto comercial.

Los **polímeros termoplásticos** son los más comunes, y se reblandecen al calentarlos. En su *temperatura de transición vítrea* (T_g) cambian de vidrio a flexibles y elásticos. Más allá de ese punto, los polímeros amorfos se transforman gradualmente en líquido al elevar la temperatura. Los polímeros cristalinos sufren una segunda transición, y sólo se licuan cuando llegan a la *temperatura de fusión* (T_m). Compare el comportamiento del poli(metacrilato de metilo) atáctico, isotáctico y sindiotáctico, al ser calentados.

Poli(metacrilato de metilo)	T_g (°C)	T_m (°C)
atáctico	114	—
isotáctico	48	160
sindiotáctico	126	200

$$\left[-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CO_2CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}} - CH_2 - \right]_n$$

La forma atáctica del poli(metacrilato de metilo) es amorfa y sólo tiene una temperatura de transición (T_g). Las formas isotáctica y sindiotáctica son estereorregulares, parcialmente cristalinas y pasan por la transición vítrea y también por la fusión.

El proceso que se efectúa a la T_g es un aumento en la movilidad conformacional de las cadenas del polímero. En T_m, las fuerzas de atracción en los cristalitos se rompen y se separan las cadenas individuales.

La temperatura de fusión es un factor importante con respecto a la forma en que se usan los polímeros. La T_m relativamente baja del polietileno de baja densidad (115°C) hace que sea fácil de moldearlo a la forma deseada fundiéndolo, pero al mismo tiempo limita sus aplicaciones. Por ejemplo, cuando se requiere que un recipiente se esterilice por calentamiento, la mayor T_m del HDPE (137°C) lo hace mejor opción que el de baja densidad.

A diferencia de los polímeros termoplásticos que se reblandecen al calentarlos, los **polímeros termofijos** (a los que también se les llama **resinas termofijas**) pasan por un estado líquido, y después se solidifican (se "curan") al calentarlos en forma continua. El material solidificado es **termofijo**; se forma por reacciones químicas irreversibles que forman enlaces cruzados al calentar el polímero termofijo. La *baquelita*, un polímero termofijo muy entrelazado, fabricado a partir de fenol y formaldehído, se forma en dos etapas. En la primera, la condensación entre el fenol y el formaldehído produce un polímero que, en su estado líquido, se coloca en moldes y se calienta, con lo que se solidifica formando una masa dura y rígida. Las reacciones químicas que forman el polímero fluido y el termofijo sólido son la misma clase de condensaciones;

la diferencia está en que en el fraguado hay más enlaces cruzados. La *melamina* (que se usa en vajillas de plástico) es otro ejemplo de un polímero termofijo.

Los **elastómeros** son polímeros flexibles que se pueden estirar, pero retornan a su estado original cuando cesa la fuerza de alargamiento. La mayoría de los polímeros amorfos se vuelven flexibles más arriba de su temperatura de transición vítrea, pero no todos los polímeros flexibles son elásticos. Los entrelazamientos en los elastómeros limitan el grado en que se pueden deformar estos materiales y después regresar a su forma original cuando se les suelta.

29.7 POLÍMEROS DE ADICIÓN: REPASO Y PERSPECTIVA

Los polímeros de adición son los más conocidos porque se relacionan con la polimerización de los alquenos.

$$C{=}C \longrightarrow \left[-C-C- \right]_n$$

En la tabla 29.2 se repasan las polimerizaciones de los alquenos que se efectúan por radicales libres y por compuestos de coordinación del tipo Ziegler-Natta. Ambos son procesos de crecimiento de cadena; sus pasos de propagación se describieron en el mecanismo 6.12 (página 272) y en el mecanismo 14.6 (página 621), respectivamente. En esta sección se examinan otros dos factores importantes en la polimerización de alquenos: iniciación y terminación.

Iniciadores de la polimerización de alquenos: La polimerización por radicales libres o por coordinación depende principalmente de la sustancia que se use para iniciar la reacción. La polimerización por radicales libres se presenta cuando hay un compuesto que sufre una ruptura homolítica de enlace al calentarla. Entre los ejemplos están los dos siguientes:

$$(CH_3)_3C-\ddot{O}-\ddot{O}-C(CH_3)_3 \xrightarrow{100°C} (CH_3)_3C-\ddot{O}\cdot \;+\; \cdot\ddot{O}-C(CH_3)_3$$

Peróxido de di-*ter*-butilo — Dos radicales *ter*-butoxi

$$N{\equiv}C-C(CH_3)_2-N{=}N-C(CH_3)_2-C{\equiv}N \xrightarrow{50°C} N{\equiv}C-\dot{C}(CH_3)_2 \;+\; :N{\equiv}N: \;+\; (CH_3)_2\dot{C}-C{\equiv}N$$

Azobisisobutironitrilo (AIBN) — Dos radicales 1-ciano-1-metiletilo + nitrógeno

PROBLEMA 29.5

a) Escriba una ecuación química de la reacción en que el radical *ter*-butoxi se adiciona al cloruro de vinilo para iniciar la polimerización. Muestre el movimiento de electrones con flechas curvas.

b) Repita la parte *a*) para la polimerización del estireno usando AIBN como iniciador.

SOLUCIÓN MUESTRA *a*) El radical *ter*-butoxi se adiciona al grupo CH_2 del cloruro de vinilo. El radical libre que se forma en este proceso tiene su electrón desapareado en el carbono unido al cloro.

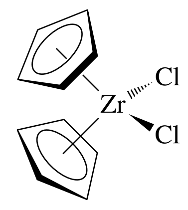
$$(CH_3)_3C-\ddot{O}\cdot \quad H_2C{=}CHCl \longrightarrow (CH_3)_3C-\ddot{O}-CH_2-\dot{C}HCl$$

Radical *ter*-butoxi — Cloruro de vinilo — Radical 2-*ter*-butoxi-1-cloroetilo

TABLA 29.2 Resumen de polimerizaciones de alquenos descritas en capítulos anteriores

Reacción (sección) y comentarios	Ejemplo
Polimerización de alquenos por radicales libres (sección 6.22) Muchos alquenos se polimerizan al tratarlos con iniciadores de radicales libres. Se efectúa un mecanismo en cadena por radicales libres, que se ilustró en el mecanismo 6.12 para el caso del etileno.	$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[O_2 \text{ o peróxidos}]{200°C,\ 2000 \text{ atm}} \text{-}[CH_2CH_2]_n\text{-}$ Etileno → Polietileno
Polimerización de dienos por radicales libres (sección 10.12) Los dienos conjugados sufren polimerización por radicales libres en condiciones parecidas a las de los alquenos. El producto principal corresponde a la adición 1,4.	$H_2C{=}C(Cl){-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{iniciador de radicales libres}} \text{-}[CH_2{-}C(Cl){=}CH{-}CH_2]_n\text{-}$ 2-Cloro-1,3-butadieno (cloropreno) → Policloropreno
Polimerización del estireno por radicales libres (sección 11.17) Se puede polimerizar el estireno bajo condiciones de radicales libres, aniónicas y de Ziegler-Natta. La polimerización por radicales libres se describe en el mecanismo 11.2.	$C_6H_5{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{\text{peróxido de benzoílo}} \text{-}[CH(C_6H_5){-}CH_2]_n\text{-}$ → Poliestireno
Polimerización por metátesis con apertura de anillo (sección 14.16) Los enlaces dobles de los alquenos cíclicos tensionados se rompen mediante ciertos complejos carbénicos del tungsteno, y en el proceso sufren polimerización.	Biciclo[2.2.1]-2-hepteno (Norborneno) $\xrightarrow[-80°C]{\text{catalizador}}$ $[{=}CH{-}C_5H_8{-}CH{=}]_n$ Polinorborneno
Polimerización por coordinación (sección 14.17) Los compuestos organometálicos como el dicloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (Cp_2ZrCl_2), catalizan la polimerización del etileno por la secuencia de los pasos del mecanismo 14.6. El polipropileno preparado bajo condiciones de Ziegler-Natta es isotáctico.	$H_2C{=}CH_2 \xrightarrow[\text{metilalumoxano}]{Cp_2ZrCl_2} \text{-}[CH_2CH_2]_n\text{-}$ Etileno → Polietileno

Los catalizadores de polimerización por coordinación son complejos de metales de transición. El catalizador original de Ziegler-Natta, una mezcla de tetracloruro de titanio y cloruro de dietilaluminio, se ha diversificado con numerosos compuestos organometálicos, como el dicloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio, de uso extenso.



Dicloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio

Pasos de terminación en una polimerización de alqueno: Los principales procesos de terminación de cadena en la polimerización por radicales libres son *combinación* y *desproporción*

(*dismutación*). En una combinación, el apareamiento del electrón impar de una cadena radical en crecimiento, con el de otra, forma una macromolécula estable.

$$RO\left[CH_2CH_2\right]_x CH_2\dot{C}H_2 \ + \ H_2\dot{C}CH_2\left[CH_2CH_2\right]_y OR \longrightarrow$$

Dos cadenas crecientes de polietileno

$$RO\left[CH_2CH_2\right]_x CH_2CH_2-CH_2CH_2\left[CH_2CH_2\right]_y OR$$

Polietileno terminado

En la desproporción reaccionan dos radicales alquilo con transferencia de átomo de hidrógeno. El resultado son dos moléculas estables; una termina en un grupo metilo y la otra en un enlace doble.

$$RO\left[CH_2CH_2\right]_x CH_2-\dot{C}H_2 \ + \ H_2\dot{C}-CH(H)\left[CH_2CH_2\right]_y OR \longrightarrow$$

Dos cadenas crecientes de polietileno

$$RO\left[CH_2CH_2\right]_x CH_2-CH_2(H) \ + \ H_2C=CH\left[CH_2CH_2\right]_y OR$$

Polietileno terminado en metilo — Polietileno terminado en enlace doble

Tanto la combinación como la desproporción consumen radicales libres y hacen disminuir la cantidad de cadenas en crecimiento. Debido a que requieren una reacción entre dos radicales libres, y a que cada uno de ellos está presente con baja concentración, tienen baja probabilidad, en comparación con el crecimiento de la cadena, en el que un radical reacciona con un monómero. La combinación sólo implica formación de enlaces y tiene baja energía de activación; la desproporción tiene mayor energía de activación porque la ruptura de enlaces acompaña a la formación de enlaces. La desproporción tiene un efecto más adverso sobre el crecimiento en cadena y mayor peso molecular que la combinación.

PROBLEMA 29.6

Una macromolécula del tipo $RO\left[CH_2CH_2\right]_x CH_2-CH_2-OR$ se puede formar por combinación, y también mediante un proceso distinto, uno que también termine el crecimiento de la cadena. Indique una reacción razonable y represente el movimiento de los electrones mediante flechas curvas.

Entre varias reacciones de terminación de la cadena que suceden en la polimerización por coordinación, una que es frecuente es una eliminación en la que un hidrógeno β es transferido al metal.

$$Cp_2\overset{+}{Zr}(CH_2CH(H)R) \longrightarrow Cp_2\overset{+}{Zr}-H \ + \ H_2C=CHR$$

29.8 RAMIFICACIÓN DE CADENAS EN LA POLIMERIZACIÓN POR RADICALES LIBRES

Dependiendo de cómo se prepare, aun con el mismo monómero, las propiedades de un polímero pueden variar mucho. La polimerización del etileno por radicales libres forma polietileno de baja densidad; con la polimerización por coordinación se obtiene polietileno de alta densidad.

Las propiedades son diferentes porque las estructuras son diferentes, y la diferencia de las estructuras se debe a los mecanismos por los que se lleva a cabo la polimerización. La polimerización del etileno por radicales libres forma un polímero ramificado, y la polimerización por coordinación forma uno lineal.

¿Cuál es el mecanismo responsable de la ramificación que hay en la polimerización del etileno por radicales libres?

Por sí mismo, el paso de propagación en la polimerización del etileno por radicales libres no puede producir ramificaciones.

$$\boxed{\text{Polímero}}-CH_2-\dot{C}H_2 \quad H_2C{=}CH_2 \longrightarrow \boxed{\text{Polímero}}-CH_2-CH_2-CH_2-\dot{C}H_2$$

Para que el polímero se ramifique, debe haber un proceso adicional en el que intervenga un radical en otro lugar que no sea el extremo de la cadena. Las dos maneras principales en que eso puede suceder implican la sustracción de un hidrógeno del interior de la cadena del polímero.

1. Sustracción intramolecular de un átomo de hidrógeno
2. Sustracción intermolecular de un átomo de hidrógeno (transferencia de cadena)

Sustracción intramolecular de un átomo de hidrógeno: El mecanismo 29.1 muestra la forma en que la sustracción intramolecular de un átomo de hidrógeno puede llevar a la formación de una ramificación con cuatro carbonos. Recuerde que un proceso intramolecular se efectúa

MECANISMO 29.1 Ramificación en el polietileno causada por transferencia intramolecular de un hidrógeno

Reacción general:

$$\boxed{\text{Polímero}}-CH_2CH_2CH_2CH_2\dot{C}H_2 \xrightarrow{H_2C=CH_2} \boxed{\text{Polímero}}-\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}CH_2CH_2(CH_2CH_2)_nCH_2\dot{C}H_2$$

Mecanismo:

Paso 1: El carbono del extremo de la cadena, el que tiene el electrón no apareado, sustrae un átomo de hidrógeno del quinto carbono. El estado de transición es un arreglo cíclico de seis átomos.

$$\boxed{\text{Polímero}}-\text{(anillo: C(H)(H)} \cdots \dot{C}H_2) \longrightarrow \boxed{\text{Polímero}}-\text{(anillo: }\dot{C}(H) \cdots CH_2-H)$$

El radical que resulta es secundario, y más estable que el radical primario original. Por consiguiente, la sustracción del átomo de hidrógeno es exotérmica.

$$\boxed{\text{Polímero}}-\dot{C}H-CH_2CH_2CH_2CH_3$$

Paso 2: Cuando el radical reacciona con etileno, se efectúa la prolongación de la cadena en el sitio del radical recién formado. El producto de este paso tiene una ramificación de cuatro carbonos unida a la cadena que se propaga.

$$\boxed{\text{Polímero}}-\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{\dot{C}H}} + H_2C{=}CH_2 \longrightarrow \boxed{\text{Polímero}}-\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}-CH_2-\dot{C}H_2$$

Paso 3: La reacción con más moléculas de etileno prolonga la cadena creciente.

$$\boxed{\text{Polímero}}-\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}CH_2\dot{C}H_2 \xrightarrow{H_2C=CH_2} \boxed{\text{Polímero}}-\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}CH_2CH_2-(CH_2CH_2)_n-CH_2\dot{C}H_2$$

dentro de una molécula y no *entre* moléculas. Como se indica en el mecanismo, el radical del extremo del polímero en crecimiento sustrae un átomo de hidrógeno del quinto carbono. Cinco carbonos y un hidrógeno forman seis átomos de un estado de transición cíclico. Cuando se sustrae un átomo de hidrógeno del quinto carbono, en ese sitio se genera un radical secundario. Ese es, entonces, el carbono que se transforma en el origen del crecimiento posterior de la cadena. Mecanismos análogos se aplican a ramificaciones de menos o de más de cuatro átomos de carbono.

PROBLEMA 29.7

Sugiera una explicación para la observación de que las ramificaciones más cortas o más largas que cuatro carbonos se encuentran con poca frecuencia en el polietileno. Haga su explicación en términos de la forma en que ΔH y ΔS afectan la energía de activación para la sustracción intramolecular del átomo de hidrógeno.

No se puede efectuar un proceso análogo cuando se usan catalizadores de Ziegler-Natta, porque los radicales libres no son intermediarios en la polimerización por coordinación.

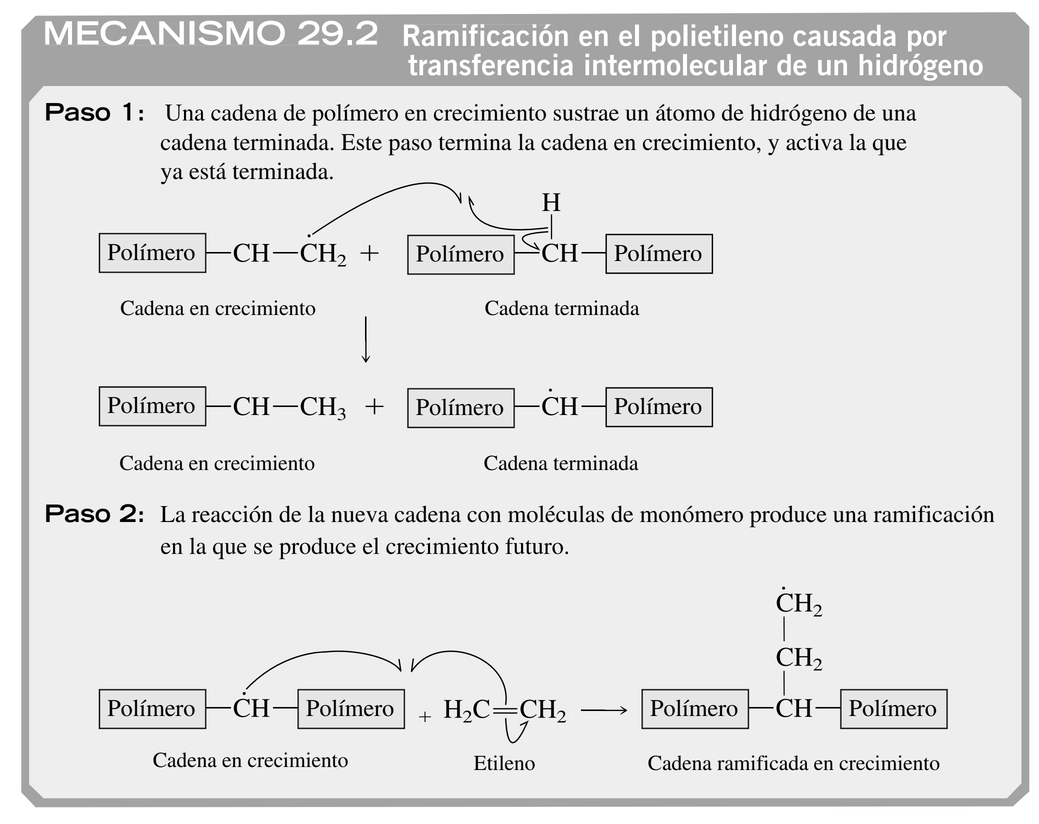
Sustracción intermolecular de un átomo de hidrógeno: El mecanismo 29.2 muestra la forma en que una cadena creciente de un polímero sustrae un átomo de hidrógeno de una cadena terminada. Ahora, la cadena original creciente está terminada, y la cadena original terminada está activada para crecer más. Sin embargo, el crecimiento de la cadena se efectúa en el punto de ramificación y no en el extremo. Una cadena que ya es larga se ramifica mientras se termina una cadena (posiblemente más corta) en crecimiento. La transferencia de cadena no sólo causa ramificación, también promueve la disparidad en las longitudes de las cadenas, más cadenas cortas y más cadenas largas ramificadas. Ambas disminuyen la cristalinidad del polímero y reducen su resistencia.

Como en el caso de la sustracción intramolecular de hidrógeno, la ramificación por transferencia de cadena no es problema cuando se polimerizan alquenos bajo condiciones de Ziegler-Natta, porque los radicales libres no son intermediarios en la polimerización por coordinación.

MECANISMO 29.2 Ramificación en el polietileno causada por transferencia intermolecular de un hidrógeno

Paso 1: Una cadena de polímero en crecimiento sustrae un átomo de hidrógeno de una cadena terminada. Este paso termina la cadena en crecimiento, y activa la que ya está terminada.

Paso 2: La reacción de la nueva cadena con moléculas de monómero produce una ramificación en la que se produce el crecimiento futuro.



29.9 POLIMERIZACIÓN ANIÓNICA: POLÍMEROS VIVOS

La **polimerización aniónica** es una buena alternativa a los procedimientos por radicales libres y de Ziegler-Natta para ciertos polímeros. Por ejemplo, al adicionar butil-litio a una solución de estireno en tetrahidrofurano (THF), se obtiene poliestireno.

$$C_6H_5-CH{=}CH_2 \xrightarrow[THF]{CH_3CH_2CH_2CH_2Li} \left[-CH(C_6H_5)-CH_2- \right]_n$$

Estireno — Poliestireno

El mecanismo 29.3 muestra la forma en que la adición de butil-litio al enlace doble del estireno inicia la polimerización. El producto de este paso es un carbanión bencílico que entonces se une a una segunda molécula de estireno para formar otro carbanión bencílico, y así sucesivamente, por un proceso de crecimiento de cadena.

El poliestireno formado bajo estas condiciones tiene un intervalo menor de pesos moleculares que el obtenido por otros métodos. La iniciación de la polimerización por adición

MECANISMO 29.3 Polimerización aniónica del estireno

Paso 1: La polimerización aniónica del estireno se inicia por adición de butil-litio al enlace doble. La regioselectividad de la adición está determinada por la formación del carbanión más estable, que en este caso es el bencílico.

$$C_6H_5-CH{=}CH_2 + \overset{-}{:}CH_2(CH_2)_2CH_3\ Li^+ \longrightarrow C_6H_5-\ddot{C}H^-(Li^+)-CH_2-CH_2(CH_2)_2CH_3$$

Estireno — Butil-litio — 1-Fenilhexil-litio

Paso 2: El producto del primer paso se une a una segunda molécula de estireno.

$$C_6H_5-CH{=}CH_2 + C_6H_5-\ddot{C}H^-(Li^+)-CH_2(CH_2)_3CH_3 \longrightarrow C_6H_5-\ddot{C}H^-(Li^+)-CH_2-CH(C_6H_5)-CH_2(CH_2)_3CH_3$$

Estireno + 1-fenilhexil-litio — 1,3-Difeniloctil-litio

Paso 3: El producto del segundo paso se une a una tercera molécula de estireno, después a una cuarta, y así sucesivamente, para formar una macromolécula. La reacción continúa hasta que se consume todo el estireno. En este punto, el poliestireno existe en forma de reactivo de organolitio.

$$C_6H_5-\ddot{C}H^-(Li^+)-CH_2-\left[CH(C_6H_5)-CH_2 \right]_n-(CH_2)_3CH_3$$

El reactivo de organolitio es estable, pero se protona con facilidad mediante agua, y forma poliestireno. En forma alternativa, se puede agregar otro monómero para continuar prolongando la cadena.

de butil-litio a estireno es mucho más rápida que el posterior crecimiento de la cadena. Así, se consume todo el butil-litio, y la cantidad de cadenas es igual a la cantidad de moléculas de butil-litio que se usaron. Estas cadenas iniciadoras tienden entonces a crecer con velocidades parecidas, para formar cadenas de longitudes semejantes.

PROBLEMA 29.8

¿Cómo variará la longitud promedio de cadena del poliestireno, en función de la cantidad de butil-litio que se usó para iniciar la polimerización?

Como se muestra en el paso 3 del mecanismo 29.3, una vez que se consume todo el monómero, el polímero está en forma de su derivado organolitio. Este material se llama **polímero vivo** porque se puede adicionar más monómero, y continuará la polimerización aniónica hasta que también se consuma ese monómero que se adicionó. Por ejemplo, si se agrega 1,3-butadieno a un polímero vivo de estireno, se obtiene un nuevo polímero vivo que contiene secciones ("bloques") de poliestireno y de poli(1,3-butadieno).

$$C_6H_5\ddot{C}H^-(Li^+)-CH_2-[CH(C_6H_5)-CH_2]_n-(CH_2)_3CH_3 \quad + \quad H_2C{=}CH-CH{=}CH_2$$

Poliestireno vivo 1,3-Butadieno

$$\downarrow$$

$$Li^+ \ :\bar{C}H_2-CH{=}CH-CH_2-[CH_2-CH{=}CH-CH_2]_m-CH(C_6H_5)-CH_2-[CH(C_6H_5)-CH_2]_n-(CH_2)_3CH_3$$

Copolímero de estireno-butadieno vivo

Las polimerizaciones vivas se caracterizan por la ausencia de procesos eficientes de terminación. Por lo general se terminan adicionando intencionalmente una sustancia que reaccione con los carbaniones, como un alcohol o dióxido de carbono.

Las clases de monómeros vinílicos susceptibles a la polimerización aniónica son aquellas que contienen grupos que atraen electrones, como $-C{\equiv}N$ y $-C(=O)-$ en el enlace doble.

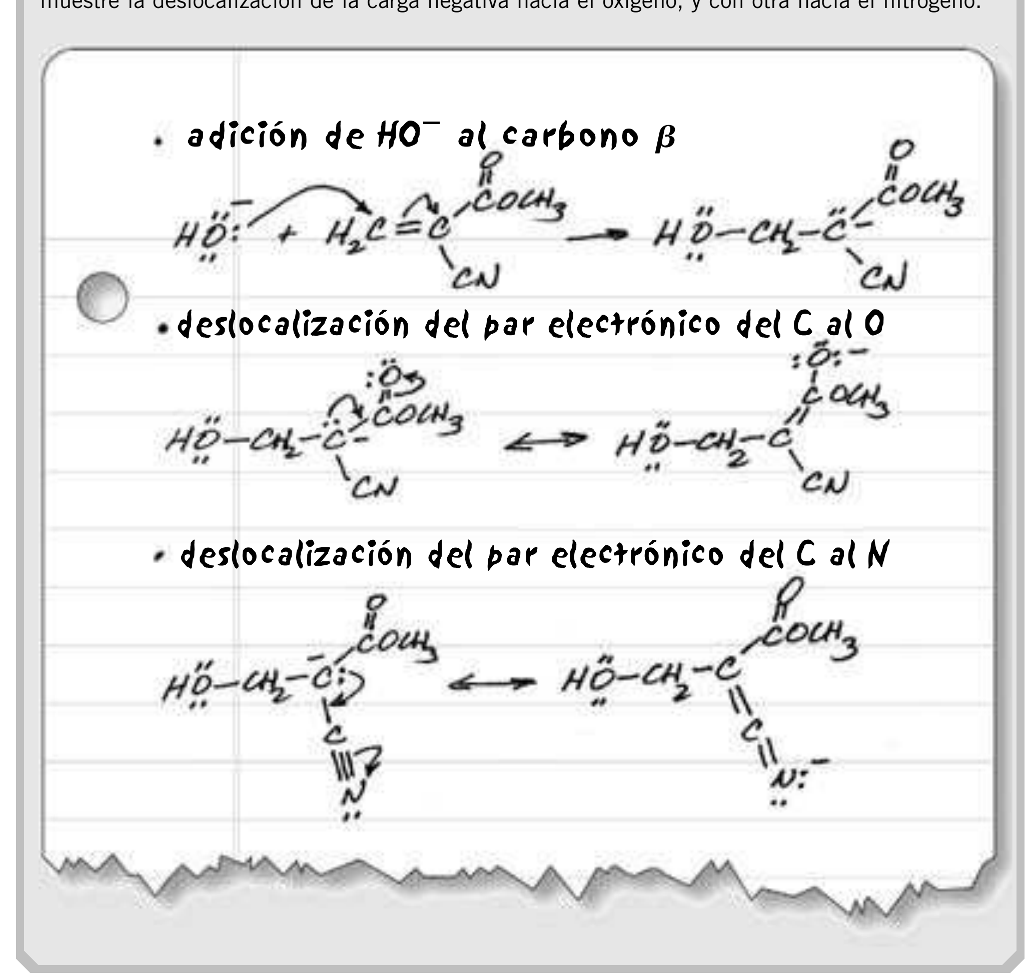
$$H_2C{=}CH-C{\equiv}N \qquad H_2C{=}CH-C(=O)OCH_3 \qquad H_2C{=}C(C(=O)OCH_3)(C{\equiv}N)$$

Acrilonitrilo Acrilato de metilo 2-Cianoacrilato de metilo

Cuando un grupo carbonilo y uno ciano están unidos al mismo carbono, como en el 2-cianoacrilato de metilo, el monómero que forma el *superadhesivo*, se puede iniciar la polimerización hasta con bases débiles, como la humedad atmosférica o la humedad normal de la piel humana.

PROBLEMA 29.9

Escriba una fórmula estructural del carbanión formado por la adición de ion hidróxido a 2-ciano-acrilato de metilo. Acompañe esta fórmula estructural con una estructura de resonancia que muestre la deslocalización de la carga negativa hacia el oxígeno, y con otra hacia el nitrógeno.



29.10 POLIMERIZACIÓN CATIÓNICA

En forma parecida a la iniciación de la polimerización aniónica por adición de nucleófilos a alquenos, se puede iniciar la polimerización catiónica con la adición de electrófilos. Los alquenos que responden bien a la polimerización catiónica son aquellos que forman carbocationes relativamente estables cuando se protonan. De ellos, el que se usa con más frecuencia es el 2-metilpropeno, que se conoce mejor en la química de los polímeros con el nombre común de *isobutileno*.

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{\text{catalizador ácido}} \left[\!-C(CH_3)_2-CH_2-\!\right]_n$$

2-Metilpropeno Poliisobutileno

El mecanismo de la polimerización del 2-metilpropeno se muestra en el mecanismo 29.4. El catalizador normal es el trifluoruro de boro, al que se ha agregado una pequeña cantidad de agua. Los dos reaccionan formando un complejo de ácido de Lewis/base de Lewis.

MECANISMO 29.4 Polimerización catiónica del 2-metilpropeno

Paso 1: Se protona el alqueno y forma un carbocatión.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2\overset{+}{O}{-}\overset{-}{B}F_3 \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH_3 + HO{-}\overset{-}{B}F_3$$

2-Metilpropeno Catión *ter*-butilo

Paso 2: El carbocatión formado en el paso anterior reacciona con una molécula del alqueno y forma un nuevo carbocatión.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + (CH_3)_3C^+ \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH_2{-}C(CH_3)_3$$

2-Metilpropeno Catión *ter*-butilo Catión 1,1,3,3-tetrametilbutilo

Paso 3: Continúa el proceso del paso 2, y se forma un carbocatión de cadena extendida.

$$(CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH_2{-}\left[C(CH_3)_2{-}CH_2\right]_n{-}C(CH_3)_3$$

Paso 4: Un mecanismo de terminación de la cadena es la pérdida de un protón.

$$H_2O: + (CH_3)_2\overset{+}{C}{-}CH{-}\left[C(CH_3)_2{-}CH_2\right]_n{-}C(CH_3)_3 \longrightarrow H_3O^+ + (CH_3)_2C{=}CH{-}\left[C(CH_3)_2{-}CH_2\right]_n{-}C(CH_3)_3$$

$$H_2O: + BF_3 \longrightarrow H_2\overset{+}{O}{-}\overset{-}{B}F_3$$

Agua Trifluoruro de boro Complejo de agua/trifluoruro de boro

El complejo es un ácido fuerte de Brønsted, y protona el enlace doble del 2-metilpropeno en el paso 1 del mecanismo.

El poliisobutileno es el "butilo" del hule butilo, uno de los primeros sustitutos sintéticos del hule. La mayoría de las cámaras de los neumáticos están hechas de un copolímero del 2-metilpropeno (isobutileno) y 2-metil-1,3-butadieno (isopreno).

29.11 POLIAMIDAS

Como se vio en el ensayo *Polímeros de condensación: poliamidas y poliésteres* (capítulo 20), el nailon 66 se llama así por estar preparado a partir de un ácido dicarboxílico de seis carbonos, y una diamina de seis carbonos. La reacción ácido-base entre el ácido adípico y la hexametilendiamina forma una sal, que al calentarse experimenta polimerización por condensación en la que los dos monómeros se unen con enlaces amida.

$$^{-}\overset{O}{\overset{\|}{O}C}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-}\quad H_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}H_3 \xrightarrow[-H_2O]{280\text{ a }300°C} \left[NH(CH_2)_6NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}} \right]_n$$

Sal del ácido adípico y hexametilendiamina — Nailon 66

Los nombres sistemáticos del ácido adípico y de la hexametilendiamina son ácido hexanodioico y 1,6-hexanodiamina, respectivamente.

El nailon 66 fue la primera poliamida sintética, y sigue teniendo gran éxito comercial (figura 29.7). Se han desarrollado otras variando la cantidad de carbonos en las cadenas de la diamina y del ácido dicarboxílico.

El nailon 66 es semejante a la seda en su estructura y en sus propiedades. Ambos son poliamidas en las que los puentes de hidrógeno producen un arreglo ordenado de las cadenas adyacentes.

[Estructura: dos cadenas de nailon 66 unidas por puentes de hidrógeno N–H···O]



FIGURA 29.7 Los paracaídas de estos intrépidos son de nailon 66.

Una variación de diamina/ácido dicarboxílico es incorporar los grupos amino y ácido carboxílico en la misma molécula, en forma semejante a como hace la naturaleza en los aminoácidos. El nailon 6 es una poliamida que se obtiene calentando ácido 6-aminohexanoico.

$$H_3\overset{+}{N}(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} \xrightarrow{\text{calor}} \left[NH(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}} \right]_n + H_2O$$

Ácido 6-aminohexanoico — Nailon 6 — Agua

PROBLEMA 29.10

El nailon 6 se prepara, en general, de la lactama ε-caprolactama, derivada del ácido 6-aminohexanoico. ¿Recuerda usted qué lactama es? Escriba la estructura de la ε-caprolactama.

Las poliamidas derivadas de las aminas aromáticas se llaman *aramidas*; son muy fuertes y tienen varios usos. Por ejemplo, la ropa protectora, incluidos los chalecos antibalas, fabricada con la fibra de aramida *kevlar*, es efectiva y a la vez ligera.

$$\left[NH-C_6H_4-NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}} \right]_n$$

Kevlar

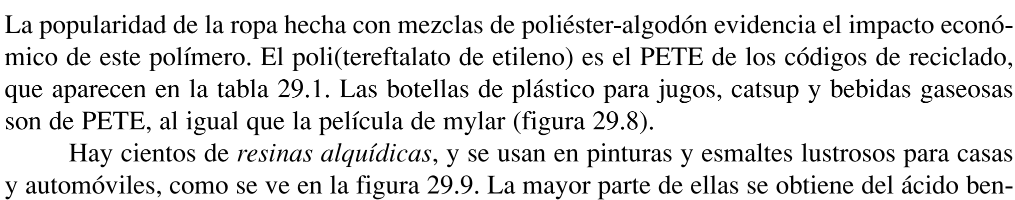
PROBLEMA 29.11

Nomex es una fibra de aramida que se usa en ropa protectora resistente al fuego. Es una poliamida que se prepara por condensación de 1,3-bencenodiamina (*m*-fenilendiamina) y ácido 1,4-bencenodicarboxílico (ácido tereftálico). ¿Cuál es la unidad repetitiva en el Nomex?

29.12 POLIÉSTERES

El éster dimetílico del ácido tereftálico se usa en procesos análogos.

La ruta sintética normal hacia un poliéster es por condensación de un ácido dicarboxílico con un diol. El poliéster más conocido es el poli(tereftalato de etileno) que se prepara a partir del etilenglicol y el ácido tereftálico.



Ácido tereftálico (Ácido benceno-1,4-dicarboxílico) — Etilenglicol — Poli(tereftalato de etileno)



FIGURA 29.8 Los globos de *mylar* dan colorido a una fiesta, y como son PETE, se pueden reciclar.

La popularidad de la ropa hecha con mezclas de poliéster-algodón evidencia el impacto económico de este polímero. El poli(tereftalato de etileno) es el PETE de los códigos de reciclado, que aparecen en la tabla 29.1. Las botellas de plástico para jugos, catsup y bebidas gaseosas son de PETE, al igual que la película de mylar (figura 29.8).

Hay cientos de *resinas alquídicas*, y se usan en pinturas y esmaltes lustrosos para casas y automóviles, como se ve en la figura 29.9. La mayor parte de ellas se obtiene del ácido benceno-1,2-dicarboxílico (ácido *o*-ftálico) y del 1,2,3-propanotriol (glicerol). Dos de los grupos hidroxilo del glicerol se convierten en ésteres del ácido *o*-ftálico; el tercero se esterifica con un ácido graso no saturado que forma enlaces cruzados hacia otras cadenas.

$$\left[-OCH_2CH(OC(=O)R)CH_2O-C(=O)-C_6H_4-C(=O)- \right]_n$$

Una resina alquídica



FIGURA 29.9 Las pinturas alquídicas se usan para muchas cosas además de pintar recintos. Los artistas también las usan.

Como tiene un grupo hidroxilo y una función ácido carboxílico en la misma molécula, el ácido glicólico y el ácido láctico tienen el potencial de formar poliésteres. Al calentar el α-hidroxiácido se obtiene un diéster cíclico que, al tratarlo con un catalizador de ácido de Lewis ($SnCl_2$ o SbF_3), forma el polímero.

$$HOCH(R)COH(=O) \xrightarrow[-H_2O]{\text{calor}} \text{diéster cíclico} \xrightarrow{\text{ácido de Lewis}} \left[-OCH(R)C(=O)- \right]_n$$

R = H	Ácido glicólico	Glicoluro	Poli(ácido glicólico)
R = CH_3	Ácido láctico	Lacturo	Poli(ácido láctico)

Las suturas quirúrgicas hechas a partir del poli(ácido glicólico) y poli(ácido láctico) son lo bastante duraderas como para sustituir a las normales, se degradan con lentitud por hidrólisis de ésteres, y no es necesario quitarlas. Las fibras de poli(ácido glicólico) también prometen como soporte base de células cutáneas. Esta “piel artificial” se aplica después a una herida para acelerar la cicatrización.

PROBLEMA 29.12

Otro monómero con el que se hacen suturas quirúrgicas es la ε-caprolactona. ¿Cuál es la unidad repetitiva de la poli(ε-caprolactona)?

ε-Caprolactona

También los poliésteres se usan como forma de liberación controlada en fármacos, e igualmente en productos agrícolas como fertilizantes e insecticidas. Al cubrir el material activo con un poliéster seleccionado de tal modo que se degrade al paso del tiempo, el material es liberado gradualmente, y no todo de una vez.

29.13 POLICARBONATOS

Los policarbonatos son poliésteres del ácido carbónico. El *lexan* es el más importante de los policarbonatos, y se prepara a partir del compuesto difenólico llamado bisfenol A.

$$\text{NaO}-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-\text{ONa} + \text{ClC(=O)Cl} \xrightarrow{-\text{NaCl}} \left[-\text{O}-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-\text{OC(=O)}-\right]_n$$

Sal disódica del bisfenol A — Fosgeno — Policarbonato de bisfenol A

El bisfenol A se obtiene a partir de fenol y acetona. Los procesos industriales son usualmente muy eficientes. Un proceso, descrito en el capítulo 24, forma fenol y acetona como productos de la misma reacción. ¿Puede encontrarla?

PROBLEMA 29.13

Escriba un mecanismo para la reacción de una molécula de la sal disódica del bisfenol A con una molécula de fosgeno.

El lexan es un plástico claro, transparente, fuerte y resistente al impacto, con incontables aplicaciones. Se usa en anteojos tanto de protección como de uso diario, como se ve en la figura 29.10. Los astronautas del Apolo 11 usaron cascos de lexan, con visores también de lexan, en su viaje a la Luna en 1969. Los CD y DVD son de policarbonato lexan, así como muchos teléfonos celulares, tableros de automóviles y lentes de faros.

FIGURA 29.10 Los lentes de policarbonato en estos anteojos de protección son ligeros y, sin embargo, irrompibles.

29.14 POLIURETANOS

Un *uretano*, llamado también *carbamato*, es un compuesto que contiene el grupo funcional $-\text{OC(=O)NH}-$. Los uretanos se preparan, en general, con la reacción de un alcohol y un isocianato.

$$\underset{\text{Alcohol}}{\text{ROH}} + \underset{\text{Isocianato}}{\text{R}'\text{N}{=}\text{C}{=}\text{O}} \longrightarrow \underset{\text{Uretano}}{\text{ROC(=O)NHR}'}$$

Los poliuretanos son las macromoléculas que se forman a partir de un diol y un diisocianato. En la mayoría de los casos el diol es polimérico, y el diisocianato es una mezcla de "toluenodiisocianatos" isoméricos.

$$\mathrm{HOCH_2}-\boxed{\text{Polímero}}-\mathrm{CH_2OH}$$

Diol polimérico

Mezcla de isómeros de "toluenodiisocianatos" (2,4- y 2,6-diisocianatos de tolueno: $CH_3C_6H_3(N{=}C{=}O)_2$)

Si, por ejemplo, sólo estuviera presente el 2,6-diisocianato, la unidad repetitiva del poliuretano resultante sería

$$\left[-\mathrm{OCH_2}-\boxed{\text{Polímero}}-\mathrm{CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH}-\mathrm{C_6H_3(CH_3)}-\mathrm{NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}}-\right]_n$$

En vista de que en realidad se usa una mezcla de diisocianatos isoméricos, se obtiene una mezcla aleatoria de patrones de sustitución en 2,4 y 2,6.

PROBLEMA 29.14

Escriba la unidad repetitiva del polímero que se acaba de mencionar, si el "diol polimérico" usado se derivara del 1,2-epoxipropano.

La reacción de un alcohol con un isocianato es de adición y no de condensación. En consecuencia, a los poliuretanos se les considera polímeros de adición. Pero como los monómeros son difuncionales, el peso molecular aumenta por crecimiento por pasos, más que por crecimiento en cadena.

Un uso mayor de los poliuretanos se observa en las fibras de *elastano*. El elastano, aun cuando se estire hasta varias veces su longitud, tiene la capacidad de regresar a su estado original, y es un mejor sustituto del hule en las prendas elásticas. Su aplicación más notable es en la ropa deportiva (natación, ciclismo, carreras) que usan los atletas de alto rendimiento (figura 29.11).



FIGURA 29.11 Las prendas de elastano se adhieren al cuerpo y hacen a los patinadores de velocidad más aerodinámicos.

Los poliuretanos tienen muchas otras aplicaciones, en especial en pinturas, adhesivos y espumas. Las espumas de poliuretano, que pueden ser rígidas (tableros aislantes) o flexibles (cojines, almohadas y colchones) según sea el grado de su entrelazamiento, se preparan adicionando agentes espumantes a la mezcla en polimerización. En un método se aprovecha la reacción entre los isocianatos y el agua.

$$\underset{\text{Isocianato}}{\mathrm{RN{=}C{=}O}} + \underset{\text{Agua}}{\mathrm{H_2O}} \longrightarrow \underset{\text{Ácido carbámico}}{\mathrm{RNH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH}} \longrightarrow \underset{\text{Amina}}{\mathrm{RNH_2}} + \underset{\text{Dióxido de carbono}}{\mathrm{CO_2}}$$

Aunque los ésteres del ácido carbámico (uretanos) son compuestos estables, el ácido carbámico mismo se disocia rápidamente formando una amina y dióxido de carbono. Al agregar algo de agua a los reactivos durante la polimerización, se generan burbujas de dióxido de carbono que quedan aprisionadas dentro del polímero.

29.15 COPOLÍMEROS

Los copolímeros son polímeros obtenidos a partir de más de un monómero, y son tan comunes como los homopolímeros. La presencia de más de un monómero en una cadena hace posible controlar en cierto grado las propiedades. Algunas unidades estructurales hacen rígida la cadena, otras la hacen más flexible. Con frecuencia, se agrega un segundo monómero para permitir el entrelazamiento.

Los copolímeros se clasifican de acuerdo con la distribución de los monómeros en la macromolécula.

1. Aleatorios
2. De bloque
3. De injerto

Copolímeros aleatorios: Como su nombre indica, no hay un patrón de distribución de las unidades de monómero en un copolímero aleatorio.

—A—A—B—A—B—B—A—A—B—B—A—B—A—B—

El hule de estireno-butadieno SBR (de *styrene-butadiene rubber*) para neumáticos de automóviles es un copolímero aleatorio. Se prepara por dos métodos, la polimerización por radicales libres y la aniónica, y ambas se hacen en una mezcla de estireno y de 1,3-butadieno. La iniciación por radicales libres esencialmente es no selectiva y forma el copolímero aleatorio. La iniciación aniónica se hace bajo condiciones adecuadas para igualar la reactividad de los dos monómeros y asegurar la aleatoriedad.

Copolímeros de bloque: La cadena principal contiene tramos (bloques) repetitivos de unidades derivadas de distintos monómeros. La secuencia:

—A—A—A—A—A—B—B—B—B—B—B—B—B—B—

muestra sólo dos bloques, uno derivado de A y el otro de B. Una macromolécula derivada de A y B puede contener muchos bloques.

Los polímeros vivos generados por la polimerización aniónica se adaptan bien a la preparación de polímeros de bloque. Al adicionar 1,3-butadieno a un bloque de poliestireno vivo, se prepara el escenario para fijar un bloque de poli(1,3-butadieno).

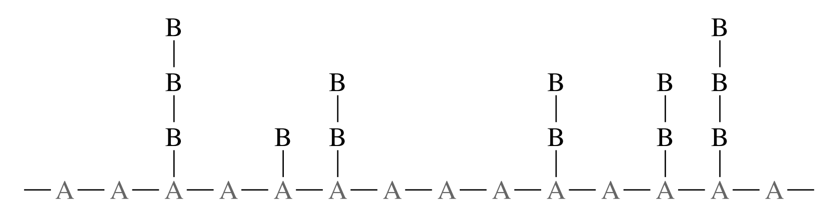
Poliestireno $-CH_2-\ddot{C}H(C_6H_5)\ Li^+$ $\xrightarrow{H_2C=CH-CH=CH_2}$ Poliestireno $-CH_2-CH(C_6H_5)-CH_2-CH=CH-\ddot{C}H_2\ Li^+$

Reacción posterior con $H_2C=CHCH=CH_2$

Poliestireno $-CH_2-CH(C_6H_5)-$ Poli(1,3-butadieno) $-CH_2-CH=CH-\ddot{C}H_2\ Li^+$

Las propiedades del copolímero de bloque preparado por polimerización aniónica viva son distintas a las del copolímero aleatorio de estireno-butadieno.

Copolímero de injerto: La cadena principal contiene ramificaciones (injertos) derivadas de un monómero distinto.



A un copolímero de injerto de estireno con 1,3-butadieno se le llama “poliestireno de alto impacto” y se usa, por ejemplo, en cajas de computadoras portátiles. Se prepara mediante

polimerización por radicales libres de estireno en presencia de poli(1,3-butadieno). En lugar de reaccionar con el estireno, el radical libre iniciador sustrae un hidrógeno alílico del poli(1,3-butadieno).

Poli(1,3-butadieno) — CH(H) — CH═CH — CH_2 — Poli(1,3-butadieno)

Iniciador ·

↓

Poli(1,3-butadieno) — ĊH — CH═CH — CH_2 — Poli(1,3-butadieno)

El crecimiento de la cadena de poliestireno comienza en el sitio del radical alílico, y sigue en la forma normal en este y en otros carbonos alílicos aleatorios del poli(1,3-butadieno).

Poli(1,3-butadieno) — ĊH — CH═CH — CH_2 — Poli(1,3-butadieno)

C_6H_5—CH═CH_2

↓

Poli(1,3-butadieno) — CH — CH═CH — CH_2 — Poli(1,3-butadieno)

C_6H_5—ĊH — CH_2 (unido al CH)

El resultado son injertos de poliestireno en una cadena de poli(1,3-butadieno).

Poli(1,3-butadieno) — CH — CH═CH — CH_2 — Poli(1,3-butadieno)

C_6H_5—ĊH — CH_2 (unido al CH)

↓ Reacción con estireno

Poli(1,3-butadieno) — CH — CH═CH — CH_2 — Poli(1,3-butadieno)

C_6H_5—CH — CH_2 (unido al CH)

Poliestireno (unido al CH)

El poliestireno solo es frágil; el poli(1,3-butadieno) solo es elástico. El copolímero de injerto es resistente, pero absorbe los choques sin romperse debido a la elasticidad que le dan sus unidades estructurales de poli(1,3-butadieno).

29.16 RESUMEN

Sección 29.1 La química de los polímeros se inició en el siglo XIX con la modificación química de productos naturales poliméricos. Una vez determinadas las propiedades estructurales de los polímeros, la síntesis de polímeros tuvo una base racional.

Sección 29.2 En general, los nombres de los polímeros dependen de los monómeros de que están hechos (*nomenclatura basada en la fuente*). Cuando el nombre del monómero es

una palabra, el nombre del polímero se asigna sólo agregando el prefijo *poli*-. Cuando el nombre del polímero es de dos o más palabras, se encierran entre paréntesis y se anteceden de *poli*-.

$$\left[\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CHCH_2 \end{matrix}\right]_n \qquad \left[CH_2CH_2O \right]_n$$

Polipropileno   Poli(óxido de etileno)

Secciones 29.3 a 29.6 Los polímeros se pueden clasificar de diversas maneras:

- Por tipo de reacción (adición y condensación)
- Por crecimiento en cadena o por pasos
- Por estructura (lineal, ramificada o entrelazada)
- Por sus propiedades (termoplástico, termofijo o elastómero)

Sección 29.7 Esta sección subraya los pasos de iniciación y terminación en la polimerización de alquenos. Las principales reacciones de terminación en la polimerización por radicales libres son el acoplamiento de dos radicales y la desproporción. El *acoplamiento* de dos radicales aparea los electrones impares y detiene el crecimiento de la cadena.

Polímero—$\dot{C}H_2$ $H_2\dot{C}$—Polímero ⟶ Polímero—CH_2—CH_2—Polímero

En la *desproporción*, un átomo de hidrógeno se intercambia entre dos cadenas en crecimiento, y termina una en un enlace doble y la otra en un nuevo enlace C—H.

Polímero—CH_2—$\dot{C}H_2$ + $H_2\dot{C}$—CH(H)—Polímero ⟶

Polímero—CH_2—CH_3 + H_2C═CH—Polímero

Sección 29.8 La polimerización de los alquenos por radicales libres suele formar polímeros ramificados de baja cristalinidad. Los dos mecanismos principales por los que se forman ramificaciones implican sustracción de un átomo de hidrógeno por un radical. En uno, una cadena en crecimiento sustrae un átomo de hidrógeno de un polímero terminado.

Polímero—CH(H)—Polímero + $H_2\dot{C}$—Polímero ⟶ Polímero—$\dot{C}H$—Polímero + H—H_2C—Polímero

El otro mecanismo es una sustracción intramolecular de un átomo de hidrógeno. En la mayoría de los casos esa reacción se efectúa pasando por un estado de transición de seis centros, y mueve el sitio reactivo del extremo de la cadena en crecimiento al interior de la misma.

Polímero—CH_2—CH(H)—CH_2—CH_2—CH_2—$\dot{C}H_2$ ⟶ Polímero—CH_2—$\dot{C}H$—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—H

Sección 29.9 La polimerización aniónica de alquenos que tienen un sustituyente (X) estabilizador de carbaniones se puede iniciar con bases fuertes, como los reactivos de alquillitio, por ejemplo.

$$R{:}^{-}\,Li^{+} + C{=}C(X) \longrightarrow R{-}C{-}\overset{-}{C}{:}(X)\quad Li^{+}$$

El producto de este paso es un nuevo reactivo de organolitio que puede reaccionar con una segunda molécula de monómero, después con una tercera, y así sucesivamente. La cadena de organolitio en crecimiento es estable, y se llama polímero vivo.

Sección 29.10 La polimerización catiónica de los alquenos que puede formar carbocationes relativamente estables, se puede iniciar por protonación del enlace doble o por coordinación con ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro.

$$C_6H_5{-}C(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow{BF_3} \left[{-}C(C_6H_5)(CH_3){-}CH_2{-}\right]_n$$

Sección 29.11 El proceso clave de la formación de enlaces en muchas polimerizaciones es una reacción de *condensación*. Las condensaciones más comunes son las que producen poliamidas y poliésteres.

La *síntesis de poliamidas* se ilustra con la preparación del nailon 66, la fibra sintética de mayor éxito comercial.

$$H_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}H_3 + {}^{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} \xrightarrow{\text{calor}} \left[NH(CH_2)_6NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right]_n$$

Sección 29.12 La condensación de un diol y un ácido dicarboxílico produce un *poliéster*. El poli(succinato de tetrametileno) es un poliéster biodegradable derivado del ácido butanodioico y el 1,4-butanodiol.

$$\left[OCH_2CH_2CH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right]_n$$

Sección 29.13 Las aplicaciones de los *policarbonatos*, en su mayoría, se centran en el *lexan*, un poliéster derivado del fosgeno y el bisfenol A.

$$\left[O{-}C_6H_4{-}C(CH_3)_2{-}C_6H_4{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right]_n$$

Sección 29.14 Como los policarbonatos, los *poliuretanos* se usan mucho, aunque haya relativamente pocos tipos estructurales. La mayoría de los poliuretanos están hechos de una mezcla de derivados de tolueno 2,4- y 2,6-diisocianato, y de un diol o triol polimérico.

$$\left[OCH_2CH_2OCH_2CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-C_6H_3(CH_3)-NH\overset{O}{\overset{\|}{C}} \right]_n$$

Sección 29.15 Los *copolímeros* son los polímeros que se forman cuando en una mezcla que se va a polimerizar están presentes dos o más monómeros. Un *copolímero aleatorio* carece de una secuencia regular con respecto a la aparición de las unidades estructurales de los componentes. Un *copolímero de bloque*, de los monómeros A y B, está formado por bloques de poli(A) y poli(B). Un *copolímero de injerto* tiene una cadena principal de poli(A) a la cual se le injertan ramificaciones de poli(B).

PROBLEMAS

29.15 El nailon 11 es una poliamida que se usa en los hilos de pesca, y se prepara calentando ácido 11-aminoundecanoico [$H_2N(CH_2)_{10}CO_2H$]. ¿Cuál es la unidad repetitiva del nailon 11? ¿Es un polímero de condensación o de adición? ¿Tiene crecimiento en cadena o crecimiento por pasos?

29.16 La biosíntesis de la proteína que se muestra en la figura 28.12 ¿es de crecimiento por pasos o en cadena? La proteína que resulta ¿es un polímero de adición o de condensación? ¿Por qué?

29.17 Las *pseudomonas oleovorans* oxidan el ácido nonanoico, y luego almacenan el ácido 3-hidroxinonanoico que se produce en forma de un homopolímero. Escriba la fórmula de la unidad repetitiva de este poliéster.

29.18 ¿De qué monómero se prepara el polímero cuya unidad repetitiva es $\left[CH_2CH{=}CHCH_2 \right]_n$? Sugiera un nombre basado en la fuente.

29.19 Escriba la estructura de la lactona, de la que se prepara $\left[OCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}} \right]_n$.

29.20 Las fibras kodel se fabrican a partir del polímero siguiente. Sugiera los monómeros adecuados para su preparación.

$$\left[\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2-C_6H_{10}-CH_2O \right]_n$$

29.21 De los siguientes monómeros, ¿cuál tendría la polimerización catiónica más fácil?

$H_2C{=}CHCH_3$ $\quad H_2C{=}CHCH{=}CH_2$ $\quad H_2C{=}CHC{\equiv}N$ $\quad H_2C{=}CHCl$

29.22 De los siguientes monómeros, ¿cuál tendría la polimerización aniónica más fácil?

$H_2C{=}CHCH_3$ $\quad H_2C{=}CHO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ $\quad H_2C{=}CHC{\equiv}N$ $\quad H_2C{=}CHCl$

29.23 La polimerización del estireno se puede efectuar con un mecanismo por radicales libres, catiónico, aniónico o de complejo de coordinación. ¿Qué mecanismo se seguirá cuando se use cada uno de los compuestos siguientes iniciadores de la polimerización?

a) $TiCl_4$, $(CH_3CH_2)_3Al$ *b*) $C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OO\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5$ *c*) BF_3

29.24 El estireno sufre una polimerización aniónica más rápida que el *p*-metoxiestireno. Sugiera una explicación para esta observación.

29.25 Dado que el —C≡N estabiliza los carbaniones mejor que el fenilo, ¿con qué monómero comenzaría usted para preparar un copolímero de estireno y acrilonitrilo?

29.26 El *poli(vinilbutiral)* es el forro interno del vidrio de seguridad. Se prepara con la reacción siguiente. ¿Qué es el compuesto A?

$$\left[\begin{array}{c}CH-CH_2-CH-CH_2\\ |\qquad\qquad\quad|\qquad\\ OH\qquad\quad OH\end{array}\right]_n + \underset{(C_4H_8O)}{\text{Compuesto A}} \longrightarrow \left[\text{anillo 1,3-dioxano con }CH_2\text{ y }CH_2CH_2CH_3\right]_n + H_2O$$

29.27 El *polietileno lineal de baja densidad* es un copolímero en el que el etileno está polimerizado bajo condiciones de Ziegler-Natta, en presencia de una cantidad menor de un segundo alqueno, como el 1-hexeno. ¿Qué propiedad estructural caracteriza al polímero resultante?

29.28 *a*) El bisfenol A se obtiene por la reacción de fenol y acetona. Sugiera un mecanismo para esta reacción. Suponga una catálisis ácida (H_3O^+).

$$HO-C_6H_4-C(CH_3)_2-C_6H_4-OH$$

b) El bisfenol B se obtiene a partir de fenol y 2-butanona. ¿Cuál es su estructura?

29.29 El poli(óxido de etileno) se puede preparar a partir del óxido de etileno, con métodos de polimerización ya sea catiónica o aniónica. Escriba mecanismos de reacción para ambos procesos. Use H_3O^+ como ácido y OH^- como base.

29.30 *a*) El primer paso en la formación de la baquelita a partir de fenol y formaldehído introduce grupos $—CH_2OH$ en el anillo.

$$\underset{\text{Fenol}}{C_6H_5OH} + \underset{\text{Formaldehído}}{H_2C{=}O} \xrightarrow[\text{calor}]{\text{catalizador}} \text{fenol sustituido con X, Y, Z}$$

X	Y	Z
H	CH_2OH	H
CH_2OH	H	H
CH_2OH	CH_2OH	H
CH_2OH	H	CH_2OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH

Escriba un mecanismo para la formación del alcohol *o*-hidroxibencílico (X = CH_2OH, Y = Z = H) en esta reacción. Suponga que el catalizador es H_3O^+.

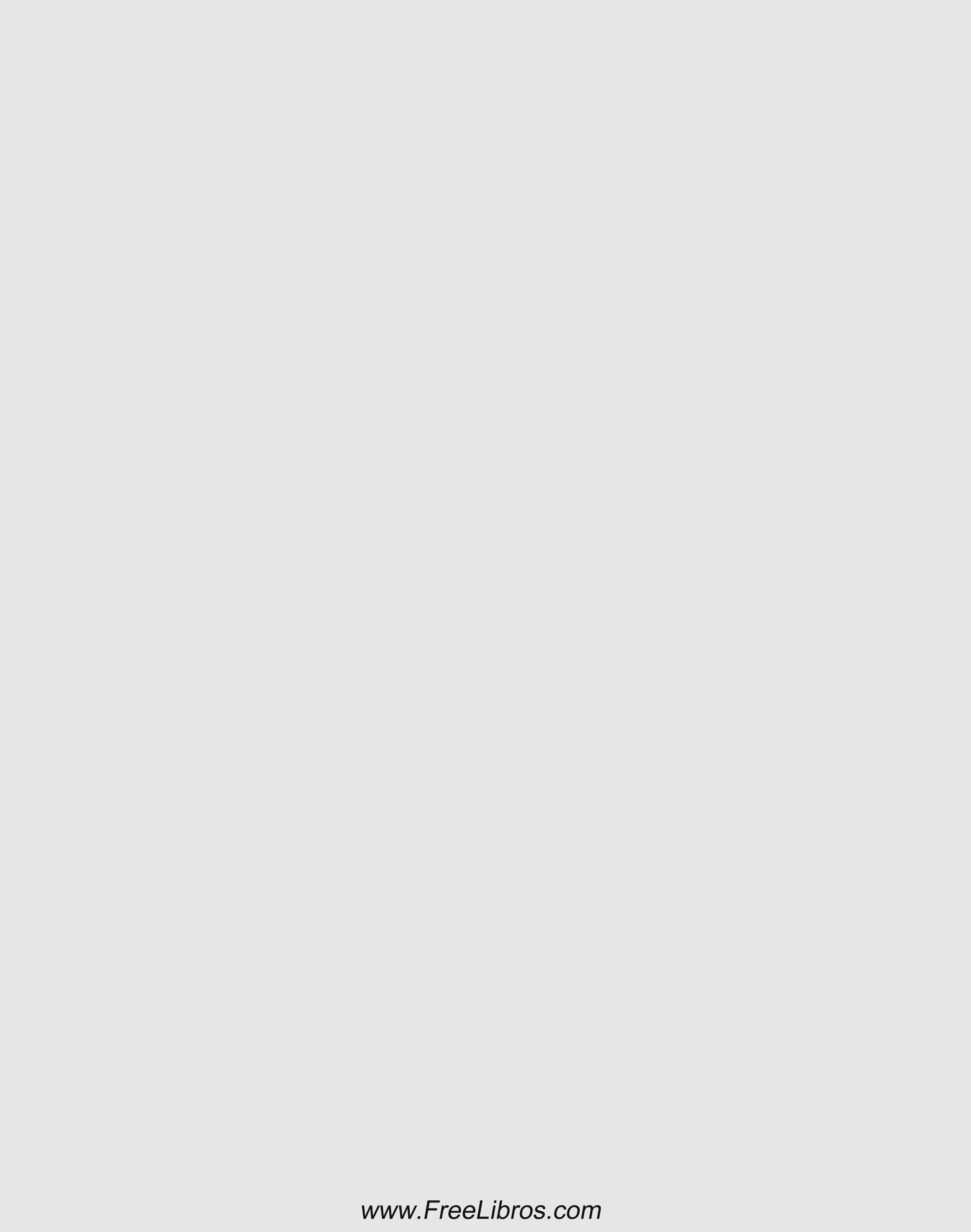
b) En el segundo paso se enlazan dos de los anillos aromáticos mediante un grupo CH_2. Escriba un mecanismo para el ejemplo siguiente:

$$HO-C_6H_4(CH_2OH) + HOCH_2-C_6H_4-OH \xrightarrow[\text{calor}]{\text{catalizador}} HO-C_6H_3(CH_2OH)-CH_2-C_6H_4-OH$$

29.31 El primer paso en el mecanismo de la polimerización catiónica del formaldehído es:

$$H_2C{=}\ddot{O}: + BF_3 \longrightarrow H_2C{=}\overset{..}{\underset{+}{O}}{-}\overset{-}{B}F_3$$

Escriba una ecuación para el segundo paso, usando flechas curvas para indicar el movimiento de los electrones.



APÉNDICE 1

PROPIEDADES FÍSICAS

TABLA A Propiedades físicas seleccionadas de hidrocarburos representativos

Nombre del compuesto	Fórmula molecular	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C (1 atm)
Alcanos				
Metano	CH_4	CH_4	−182.5	−160
Etano	C_2H_6	CH_3CH_3	−183.6	−88.7
Propano	C_3H_8	$CH_3CH_2CH_3$	−187.6	−42.2
Butano	C_4H_{10}	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−139.0	−0.4
2-Metilpropano	C_4H_{10}	$(CH_3)_3CH$	−160.9	−10.2
Pentano	C_5H_{12}	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	−129.9	36.0
2-Metilbutano	C_5H_{12}	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	−160.5	27.9
2,2-Dimetilpropano	C_5H_{12}	$(CH_3)_4C$	−16.6	9.6
Hexano	C_6H_{14}	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	−94.5	68.8
Heptano	C_7H_{16}	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	−90.6	98.4
Octano	C_8H_{18}	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	−56.9	125.6
Nonano	C_9H_{20}	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	−53.6	150.7
Decano	$C_{10}H_{22}$	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	−29.7	174.0
Dodecano	$C_{12}H_{26}$	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	−9.7	216.2
Pentadecano	$C_{15}H_{32}$	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$	10.0	272.7
Icosano	$C_{20}H_{42}$	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	36.7	205 (15 mm)
Hectano	$C_{100}H_{202}$	$CH_3(CH_2)_{98}CH_3$	115.1	
Cicloalcanos				
Ciclopropano	C_3H_6		−127.0	−32.9
Ciclobutano	C_4H_8			13.0
Ciclopentano	C_5H_{10}		−94.0	49.5
Ciclohexano	C_6H_{12}		6.5	80.8
Cicloheptano	C_7H_{14}		−13.0	119.0
Ciclooctano	C_8H_{16}		13.5	149.0
Ciclononano	C_9H_{18}			171
Ciclodecano	$C_{10}H_{20}$		9.6	201
Ciclopentadecano	$C_{15}H_{30}$		60.5	112.5 (1 mm)
Alquenos y cicloalquenos				
Eteno (etileno)	C_2H_4	$H_2C{=}CH_2$	−169.1	−103.7
Propeno	C_3H_6	$CH_3CH{=}CH_2$	−185.0	−47.6
1-Buteno	C_4H_8	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	−185	−6.1
2-Metilpropeno	C_4H_8	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	−140	− 6.6
Ciclopenteno	C_5H_8		−98.3	44.1

(*continúa*)

TABLA A Propiedades físicas seleccionadas de hidrocarburos representativos (*continuación*)

Nombre del compuesto	Fórmula molecular	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C (1 atm)
1-Penteno	C_5H_{10}	$CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2$	−138.0	30.2
2-Metil-2-buteno	C_5H_{10}	$(CH_3)_2C{=}CHCH_3$	−134.1	38.4
Ciclohexeno	C_6H_{10}		−104.0	83.1
1-Hexeno	C_6H_{12}	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$	−138.0	63.5
2,3-Dimetil-2-buteno	C_6H_{12}	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	−74.6	73.5
1-Hepteno	C_7H_{14}	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CH_2$	−119.7	94.9
1-Octeno	C_8H_{16}	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2$	−104	119.2
1-Deceno	$C_{10}H_{20}$	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH_2$	−80.0	172.0
Alquinos				
Etino (acetileno)	C_2H_2	$HC{\equiv}CH$	−81.8	−84.0
Propino	C_3H_4	$CH_3C{\equiv}CH$	−101.5	−23.2
1-Butino	C_4H_6	$CH_3CH_2C{\equiv}CH$	−125.9	8.1
2-Butino	C_4H_6	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	−32.3	27.0
1-Hexino	C_6H_{10}	$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}CH$	−132.4	71.4
3,3-Dimetil-1-butino	C_6H_{10}	$(CH_3)_3CC{\equiv}CH$	−78.2	37.7
1-Octino	C_8H_{14}	$CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH$	−79.6	126.2
1-Nonino	C_9H_{16}	$CH_3(CH_2)_6C{\equiv}CH$	−36.0	160.6
1-Decino	$C_{10}H_{18}$	$CH_3(CH_2)_7C{\equiv}CH$	−40.0	182.2
Arenos				
Benceno	C_6H_6		5.5	80.1
Tolueno	C_7H_8	—CH_3	−95	110.6
Estireno	C_8H_8	—$CH{=}CH_2$	−33	145
p-Xileno	C_8H_{10}	H_3C— —CH_3	−13	138
Etilbenceno	C_8H_{10}	—CH_2CH_3	−94	136.2
Naftaleno	$C_{10}H_8$		80.3	218
Difenilmetano	$C_{13}H_{12}$	$(C_6H_5)_2CH_2$	26	261
Trifenilmetano	$C_{19}H_{16}$	$(C_6H_5)_3CH$	94	

TABLA B Propiedades físicas seleccionadas de compuestos orgánicos halogenados representativos

Halogenuros de alquilo

Nombre del compuesto	Fórmula estructural	Punto de ebullición, °C (1 atm)				Densidad, g/mL (20 °C)		
		Fluoruro	Cloruro	Bromuro	Yoduro	Cloruro	Bromuro	Yoduro
Halometano	CH_3X	−78	−24	3	42			2.279
Haloetano	CH_3CH_2X	−32	12	38	72	0.903	1.460	1.933
1-Halopropano	$CH_3CH_2CH_2X$	−3	47	71	103	0.890	1.353	1.739
2-Halopropano	$(CH_3)_2CHX$	−11	35	59	90	0.859	1.310	1.714
1-Halobutano	$CH_3CH_2CH_2CH_2X$		78	102	130	0.887	1.276	1.615
2-Halobutano	$CH_3CH(X)CH_2CH_3$		68	91	120	0.873	1.261	1.597
1-Halo-2-metilpropano	$(CH_3)_2CHCH_2X$	16	68	91	121	0.878	1.264	1.603
2-Halo-2-metilpropano	$(CH_3)_3CX$		51	73	99	0.847	1.220	1.570
1-Halopentano	$CH_3(CH_2)_3CH_2X$	65	108	129	157	0.884	1.216	1.516
1-Halohexano	$CH_3(CH_2)_4CH_2X$	92	134	155	180	0.879	1.175	1.439
1-Halooctano	$CH_3(CH_2)_6CH_2X$	143	183	202	226	0.892	1.118	1.336
Halociclopentano			114	138	166	1.005	1.388	1.694
Halociclohexano			142	167	192	0.977	1.324	1.626

Halogenuros de arilo

Compuesto	Halógeno sustituyente (X)*							
	Flúor		Cloro		Bromo		Yodo	
	p. f.	p. eb.	p. f.	p. eb.	p. f.	p. eb.	p. f.	p. eb.
C_6H_5X	−41	85	−45	132	−31	156	−31	188
o-$C_6H_4X_2$	−34	91	−17	180	7	225	27	286
m-$C_6H_4X_2$	−59	83	−25	173	−7	218	35	285
p-$C_6H_4X_2$	−13	89	53	174	87	218	129	285
1,3,5-$C_6H_3X_3$	−5	76	63	208	121	271	184	
C_6X_6	5	80	230	322	327		350	

*Todos los puntos de ebullición y de fusión citados están en grados Celsius.

TABLA C Propiedades físicas seleccionadas de alcoholes, éteres y fenoles

Nombre del compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C (1 atm)	Solubilidad, g/100 mL de H_2O
Alcoholes				
Metanol	CH_3OH	−94	65	∞
Etanol	CH_3CH_2OH	−117	78	∞
1-Propanol	$CH_3CH_2CH_2OH$	−127	97	∞
2-Propanol	$(CH_3)_2CHOH$	−90	82	∞
1-Butanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	−90	117	9
2-Butanol	$CH_3CHCH_2CH_3$ OH	−115	100	26
2-Metil-1-propanol	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108	10
2-Metil-2-propanol	$(CH_3)_3COH$	26	83	∞
1-Pentanol	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	−79	138	
1-Hexanol	$CH_3(CH_2)_4CH_2OH$	−52	157	0.6
1-Dodecanol	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$	26	259	Insoluble
Ciclohexanol	—OH	25	161	3.6
Éteres				
Éter dimetílico	CH_3OCH_3	−138.5	−24	Muy soluble
Éter dietílico	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	−116.3	34.6	7.5
Éter dipropílico	$CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$	−122	90.1	Ligeramente
Éter diisopropílico	$(CH_3)_2CHOCH(CH_3)_2$	−60	68.5	0.2
1,2-Dimetoxietano	$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$		83	∞
Éter dimetílico del dietilenglicol (diglima)	$CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$		161	∞
Óxido de etileno	O	−111.7	10.7	∞
Tetrahidrofurano	O	−108.5	65	∞
Fenoles				
Fenol		43	182	8.2
o-Cresol		31	191	2.5
m-Cresol		12	203	0.5
p-Cresol		35	202	1.8
o-Clorofenol		7	175	2.8
m-Clorofenol		32	214	2.6
p-Clorofenol		42	217	2.7
o-Nitrofenol		45	217	0.2
m-Nitrofenol		96		1.3
p-Nitrofenol		114	279	1.6
1-Naftol		96	279	Ligeramente
2-Naftol		122	285	0.1
Pirocatecol		105	246	45.1
Resorcinol		110	276	147.3
Hidroquinona		170	285	6

TABLA D Propiedades físicas seleccionadas de aldehídos y cetonas representativos

Nombre del compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C (1 atm)	Solubilidad, g/100 mL H_2O
Aldehídos				
Formaldehído	$H\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}H$	−92	−21	Muy soluble
Acetaldehído	$CH_3\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}H$	−123.5	25.2	∞
Propanal	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}H$	−81	49.5	20
Butanal	$CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}H$	−99	75.7	4
Benzaldehído	$C_6H_5\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}H$	−26	178	0.3
Cetonas				
Acetona	$CH_3\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}CH_3$	−94.8	56.2	∞
2-Butanona	$CH_3\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}CH_2CH_3$	−86.9	79.6	37
2-Pentanona	$CH_3\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}CH_2CH_2CH_3$	−77.8	102.4	Ligeramente
3-Pentanona	$CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}CH_2CH_3$	−39.9	102.0	4.7
Ciclopentanona	=O	−51.3	130.7	43.3
Ciclohexanona	=O	−45	155	
Acetofenona	$C_6H_5\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}CH_3$	21	202	Insoluble
Benzofenona	$C_6H_5\overset{\overset{O}{\Vert}}{C}C_6H_5$	48	306	Insoluble

TABLA E Propiedades físicas seleccionadas de ácidos carboxílicos y dicarboxílicos representativos

Nombre del compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C (1 atm)	Solubilidad, g/100 mL H_2O
Ácidos carboxílicos				
Ácido fórmico	HCO_2H	8.4	101	∞
Ácido acético	CH_3CO_2H	16.6	118	∞
Ácido propanoico	$CH_3CH_2CO_2H$	−20.8	141	∞
Ácido butanoico	$CH_3CH_2CH_2CO_2H$	−5.5	164	∞
Ácido pentanoico	$CH_3(CH_2)_3CO_2H$	−34.5	186	3.3 (16°C)
Ácido decanoico	$CH_3(CH_2)_8CO_2H$	31.4	269	0.003 (15°C)
Ácido benzoico	$C_6H_5CO_2H$	122.4	250	0.21 (17°C)
Ácidos dicarboxílicos				
Ácido oxálico	HO_2CCO_2H	186	Sublima	10 (20°C)
Ácido malónico	$HO_2CCH_2CO_2H$	130-135	Se descompone	138 (16°C)
Ácido succínico	$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	189	235	6.8 (20°C)
Ácido glutárico	$HO_2CCH_2CH_2CH_2CO_2H$	97.5		63.9 (20°C)

TABLA F Propiedades físicas seleccionadas de aminas representativas

Alquilaminas

Nombre del compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C	Solubilidad, g/100 mL H_2O
Aminas primarias				
Metilamina	CH_3NH_2	−92.5	−6.7	Muy alta
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	−80.6	16.6	∞
Butilamina	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	−50	77.8	∞
Isobutilamina	$(CH_3)_2CHCH_2NH_2$	−85	68	∞
sec-Butilamina	$CH_3CH_2CH(CH_3)NH_2$	−104	66	∞
ter-Butilamina	$(CH_3)_3CNH_2$	−67.5	45.2	
Hexilamina	$CH_3(CH_2)_5NH_2$	−19	129	Ligeramente soluble
Ciclohexilamina	C_6H_{11}—NH_2 (anillo de ciclohexano)	−18	134.5	∞
Bencilamina	$C_6H_5CH_2NH_2$	10	184.5	∞
Aminas secundarias				
Dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	−92.2	6.9	Muy soluble
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	−50	55.5	Muy soluble
N-Metilpropilamina	$CH_3NHCH_2CH_2CH_3$		62.4	Soluble
Piperidina	(anillo de seis miembros con N—H)	−10.5	106.4	∞

(*continúa*)

TABLA F Propiedades físicas seleccionadas de aminas representativas (*continuación*)

Alquilaminas

Nombre del compuesto	Fórmula estructural	Punto de fusión, °C	Punto de ebullición, °C	Solubilidad, g/100 mL H_2O
Aminas terciarias				
Trimetilamina	$(CH_3)_3N$	−117.1	2.9	41
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	−114.7	89.4	∞
N-Metilpiperidina	(anillo de piperidina con N–CH_3)	3	107	
Arilaminas				
Aminas primarias				
Anilina		−6.3	184	
o-Toluidina		−14.7	200	
m-Toluidina		−30.4	203	
p-Toluidina		44	200	
o-Cloroanilina		−14	209	
m-Cloroanilina		−10	230	
p-Cloroanilina		72.5	232	
o-Nitroanilina		71.5	284	
m-Nitroanilina		114	306	
p-Nitroanilina		148	332	
Aminas secundarias				
N-Metilanilina		−57	196	
N-Etilanilina		−63	205	
Aminas terciarias				
N,*N*-Dimetilanilina		2.4	194	
Trifenilamina		127	365	

APÉNDICE 2

RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS EN EL TEXTO

Los problemas son de dos tipos: problemas que aparecen dentro del cuerpo de cada capítulo, y problemas al final de capítulo. Este apéndice muestra respuestas breves a los primeros. Las respuestas a la parte *a*) de los problemas en el texto que tienen varias partes, aparecen en forma de una solución muestra dentro de cada capítulo, y no se resuelven en este apéndice.

CAPÍTULO 1

1.1 El carbono tiene seis electrones, y cuatro de ellos son electrones de valencia. El silicio tiene la misma cantidad de electrones de valencia que el carbono.

1.2 Todos los elementos de la tercera fila tienen un núcleo de neón que contiene diez electrones ($1s^22s^22p^6$). Los elementos de la tercera fila, sus números atómicos Z y sus configuraciones electrónicas después del núcleo de neón, son Na (Z = 11) $3s^1$; Mg (Z = 12) $3s^2$; Al (Z = 13) $3s^23p_x^{\,1}$; Si (Z = 14) $3s^23p_x^{\,1}3p_y^{\,1}$; P (Z = 15) $3s^23p_x^{\,1}3p_y^{\,1}3p_z^{\,1}$; S ($Z$ = 16) $3s^23p_x^{\,2}3p_y^{\,1}3p_z^{\,1}$; Cl ($Z$ = 17) $3s^23p_x^{\,2}3p_y^{\,2}3p_z^{\,1}$; Ar ($Z$ = 18) $3s^23p_x^{\,2}3p_y^{\,2}3p_z^{\,2}$.

1.3 El Mg^{2+} y el O^{2-} son isoelectrónicos con el Na^+.

1.4 S^{2-} es isoelectrónico con el Cl^-.

1.5 Los iones que poseen una configuración electrónica de gas noble, son *a*) K^+, *c*) H^-, *e*) F^- y *f*) Ca^{2+}. El K^+ y el Ca^{2+} son isoelectrónicos.

1.6 La configuración electrónica del C^+ es $1s^22s^22p^1$; la configuración electrónica del C^- es $1s^22s^22p^3$. Ni el C^+ ni el C^- poseen una configuración electrónica de gas noble.

1.7

```
b)     H                         H
       ..  ..                    |     ..
    H :C : O : H    o     H —  C —  O — H
       ..  ..                    |     ..
       H                         H

c)     H                     H
       ..  ..                |    ..
    H :C : F :     o    H —  C —  F :
       ..  ..                |    ..
       H                     H

d)     H  H                   H    H
       ..  ..  ..             |    |    ..
    H :C : C : F :   o   H —  C —  C —  F :
       ..  ..  ..             |    |    ..
       H  H                   H    H
```

1.8

```
H : C ::: N :    o    H — C ≡ N :
```

1.9 El hidrógeno es más positivo en H_2O. El hidrógeno es negativo en SiH_4.

1.10

```
b)      H    H    H    ..                  H    H    H
        |    |    |                        |    |    |
    H — C —  C —  C — Cl :     y      H —  C —  C —  C — H
        |    |    |    ..                  |    |    |
        H    H    H                        H   :Cl:  H
                                                ..

c)      H    H    H                   H    H    H                  H    H         H
        |    |    |    ..             |    |    |                  |    |    ..   |
    H — C —  C —  C —  O — H     H —  C —  C —  C — H        H —  C —  C —  O —  C — H
        |    |    |    ..             |    |    |                  |    |    ..   |
        H    H    H                   H   :O:   H                  H    H         H
                                           |
                                           H
```

1.11 *b*) H—C—C—C—H (C central con CH_3: H—C—H arriba; cada C con H arriba y abajo) *c*) :Cl—C—C—Cl: (H arriba y abajo en cada C) *d*) H—C—C—Cl: (H, H arriba; H y :Cl: abajo)

e) H—C—N—C—C—H (H arriba y abajo) *f*) H—C—C—C=O: (H—C—H sobre el C central)

1.12 *b*) $(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$ *c*) $HOCH_2CHCH(CH_3)_2$ (con CH_3 sobre el segundo C)

d) $H_2C—CH_2$ / H_2C $CH—C(CH_3)_3$ / $H_2C—CH_2$ (anillo)

1.13 *b*) El azufre tiene una carga formal de +2 en la estructura de Lewis que se dio para el ácido sulfúrico; los dos oxígenos que sólo están unidos con el azufre tienen una carga normal de −1, cada uno, y los oxígenos e hidrógenos de los dos grupos OH no tienen carga formal; *c*) ninguno de los átomos tiene una carga formal en la estructura de Lewis que se dio para el ácido nitroso.

1.14 La cuenta de electrones del nitrógeno en el ion amonio, y del boro en el ion borohidruro, son 4 en los dos (la mitad de los ocho electrones de los enlaces covalentes). Como un nitrógeno neutro tiene cinco electrones en su capa de valencia, una cuenta de 4 electrones le da una carga formal de +1. Un boro neutro tiene tres electrones de valencia, por lo que el conteo de electrones de 4 en el ion borohidruro corresponde a una carga formal de −1.

1.15 $\delta+$ en cada H, $\delta+$ en N: H—N—H (H arriba y abajo) $\delta-$ en cada H, $\delta-$ en B: H—B—H (H arriba y abajo)

1.16 :Ö=N̈—Ö:⁻ ⟷ ⁻:Ö—N̈=Ö: Ambos contribuyen al híbrido de resonancia.

1.17 Cada oxígeno está unido doblemente al carbono en una estructura, y con enlace sencillo al carbono en las otras dos.

CO_3^{2-}: O=C(O⁻)O⁻ ⟷ ⁻O—C(=O)O⁻ ⟷ ⁻O—C(O⁻)=O

1.18 *b*) De las dos formas de resonancia:

H—C⁺=N̈—H ⟷ H—C≡N⁺—H

la segunda tiene un enlace más que la estructura original, por lo que es más estable. Se satisface la regla del octeto para el C y el N en la segunda estructura; no se satisface para el C en la primera.
c) La primera estructura es más estable que la segunda.

H—C(—Ö:⁻)=N̈—H ⟷ H—C(=Ö:)—N̈:⁻—H

La primera estructura tiene su carga negativa en el átomo más electronegativo, el oxígeno. La segunda tiene su carga negativa en el nitrógeno.

d) Ambas estructuras tienen la misma cantidad de enlaces, pero la segunda tiene cargas positivas y negativas separadas, y es menos estable que la primera.

$$H{-}\ddot{O}{-}N{=}\ddot{O}: \longleftrightarrow H{-}\overset{+}{O}{=}N{-}\ddot{O}:^{-}$$

1.19 Los ángulos H—B—H en el BH_4^- son de 109.5° (tetraédrico).

1.20 *b*) Tetraédrico, *c*) lineal, *d*) trigonal plano

1.21 *b*) El oxígeno es el extremo negativo del momento dipolar que se dirige a lo largo de la bisectriz del ángulo H—O—H; *c*) no hay momento dipolar; *d*) el momento dipolar se dirige a lo largo del eje del enlace C—Cl, con el cloro en el extremo negativo, y el carbono y los hidrógenos parcialmente positivos; *e*) el momento dipolar se dirige a lo largo de la bisectriz del ángulo H—C—H, con el oxígeno en el extremo negativo; *f*) el momento dipolar está alineado con el eje de la molécula lineal, con el nitrógeno en el extremo negativo.

1.22 *b*) $(CH_3)_3C{-}Br \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + :\ddot{Br}:^-$

1.23 *b*) $(CH_3)_3C^+ + :\ddot{Br}:^- \longrightarrow (CH_3)_3C{-}Br$

1.24 $H_2\overset{+}{O}{-}H + {}^{-}:\ddot{S}{-}H \longrightarrow H_2\ddot{O}: + H{-}\ddot{S}{-}H$

La carga neta es cero en ambos lados de la ecuación.

1.25 $pK_a = 2.97$

1.26 $K_a = 7.9 \times 10^{-10}$

1.27 *b*) $(CH_3)_3N: + H{-}\ddot{Cl}: \rightleftharpoons (CH_3)_3\overset{+}{N}{-}H + :\ddot{Cl}:^-$

Trimetilamina (Base)	Cloruro de hidrógeno (Ácido)	Ion trimetilamonio (Ácido conjugado)	Ion cloruro (Base conjugada)

1.28 El ácido conjugado del ion hidruro es H_2.

$${}^{-}H: + H{-}\ddot{O}H \longrightarrow H{-}H + {}^{-}:\ddot{O}H$$

Base — Ácido conjugado

1.29 *b*) Amida de sodio; *c*) acetiluro de sodio

1.30 H_2S es un ácido más fuerte que H_2O. HO^- es una base más fuerte que HS^-.

1.31 *b*) $(CH_3)_3N$ es una base más fuerte que $(CH_3)_2O$.

1.32 El ion *ter*-butóxido es una base más fuerte que el etóxido.

1.33 Cada oxígeno tiene dos tercios de una carga negativa (−0.67).

1.34 Las bases conjugadas A y B son formas de resonancia entre sí.

$$CH_3C(=\ddot{O}:){-}\ddot{S}{-}H \xrightarrow{-H^+} \underset{A}{CH_3C(=\ddot{O}:){-}\ddot{S}:^-} \longleftrightarrow \underset{B}{CH_3C({-}\ddot{O}:^-){=}\ddot{S}} \xleftarrow{-H^+} CH_3C({-}\ddot{O}{-}H){=}\ddot{S}$$

La estructura de la base conjugada es más parecida a la estructura de resonancia B que a la A, porque la carga negativa está en el átomo más electronegativo (O en comparación con S).

1.35 *b*) $K = 10^{-1.6}$

1.36 $[H_3O^+] > [HSO_4^-] > [SO_4^{2-}] > [H_2SO_4]$

1.37 En la reacción del fenol con el ion hidróxido, el ácido más fuerte (el fenol) está en el lado izquierdo de la ecuación, y el ácido más débil (agua) está a la derecha.

$$C_6H_5{-}\ddot{O}{-}H + {}^-:\ddot{O}{-}H \underset{}{\overset{K>1}{\rightleftharpoons}} C_6H_5{-}\ddot{O}:^- + H{-}\ddot{O}{-}H$$

Ácido más fuerte $pK_a = 10$ — Ácido más débil $pK_a = 15.7$

El fenol es un ácido más débil que el ácido carbónico. El equilibrio siguiente se desplaza hacia la izquierda.

$$C_6H_5{-}\ddot{O}{-}H + {}^-:\ddot{O}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \overset{K<1}{\rightleftharpoons} C_6H_5{-}\ddot{O}:^- + H{-}\ddot{O}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$$

Ácido más débil $pK_a = 10$ — Ácido más fuerte $pK_a = 6.4$

1.38 $F_3B + :S(CH_3)_2 \rightleftharpoons F_3\overset{-}{B}{-}\overset{+}{S}(CH_3)_2$

CAPÍTULO 2

2.1 Cada enlace N—H en el NH_3 implica un traslape de un orbital híbrido sp^3 del N, con un orbital 1*s* del hidrógeno. El par no compartido del NH_3 ocupa un orbital sp^3.

2.2 Cada carbono en el propano está unido a cuatro átomos, y tiene hibridación sp^3. Los enlaces C—C son enlaces σ, que implican el traslape de un orbital híbrido sp^3 medio lleno, de un carbono, con un orbital híbrido sp^3 medio lleno del otro. Los enlaces C—H son enlaces σ, que implican el traslape de un orbital híbrido sp^3 medio lleno del carbono con un orbital 1*s* medio lleno del hidrógeno.

2.3 $CH_3(CH_2)_{26}CH_3$

2.4 La fórmula molecular es $C_{11}H_{24}$; la fórmula estructural condensada es $CH_3(CH_2)_9CH_3$.

2.5 $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ o [estructura de esqueleto]

$CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ o [estructura de esqueleto] y $CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_3$ o [estructura de esqueleto]

2.6 *b*) $CH_3(CH_2)_{26}CH_3$; *c*) undecano

2.7 [estructura de esqueleto]

2.8 *b*) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ (pentano), $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ (2-metilbutano), $(CH_3)_4C$ (2,2-dimetilpropano) *c*) 2,2,4-trimetilpentano, *d*) 2,2,3,3-tetrametilbutano

2.9 $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—$ (pentilo, primario); $CH_3CH_2CH_2\underset{|}{C}HCH_3$ (1-metilbutilo, secundario); $CH_3CH_2\underset{|}{C}HCH_2CH_3$— (1-etilpropilo, secundario); $(CH_3)_2CHCH_2CH_2—$ (3-metilbutilo, primario); $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2—$ (2-metilbutilo, primario); $(CH_3)_2\underset{|}{C}CH_2CH_3$ (1,1-dimetilpropilo, terciario) y $(CH_3)_2CH\underset{|}{C}HCH_3$ (1,2-dimetilpropilo, secundario)

2.10 *b*) 4-Etil-2-metilhexano; *c*) 8-etil-4-isopropil-2,6-dimetildecano

2.11 *b*) 4-Isopropil-1,1-dimetilciclodecano; *c*) ciclohexilciclohexano

2.12 2,2,3,3-Tetrametilbutano (106°C); 2-metilheptano (116°C); octano (126°C); nonano (151°C)

2.13 (ciclohexano) + $9O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$

2.14 13,313 kJ/mol

2.15 Hexano ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$) > pentano ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$) > isopentano [$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$] > neopentano [$(CH_3)_4C$]

2.16 Al calcular el número de oxidación a partir de una fórmula molecular, se obtiene el número promedio de oxidación de todos los átomos de un elemento particular. Hay dos tipos distintos de carbono en el etanol (CH_3CH_2OH). Un carbono está unido a tres hidrógenos y a un carbono; el otro está unido a dos hidrógenos, a un carbono y a un oxígeno. Un carbono tiene un número de oxidación de -3; el otro tiene un número de oxidación de -1. Su número de oxidación promedio es -2, que es el que se obtiene al calcular el número de oxidación en forma directa a partir de la fórmula molecular (C_2H_6O), donde no se hace diferencia entre los dos carbonos.

2.17 La primera reacción:

$$(CH_3)_3COH + HCl \longrightarrow (CH_3)_3CCl + H_2O$$

no es de oxidación-reducción. La segunda reacción es de oxidación-reducción.

$$(CH_3)_3CH + Br_2 \longrightarrow (CH_3)_3CBr + HBr$$

2.18 El enlace indicado es un enlace σ. El carbono del grupo CH_3 tiene hibridación sp^3. El carbono al que está unido el grupo CH_3 tiene hibridación sp^2.

2.19 El enlace sencillo C—C en el vinilacetileno es un enlace σ generado por el traslape de un orbital híbrido sp^2 de un carbono con un orbital híbrido sp del otro. El vinilacetileno tiene cuatro enlaces σ carbono-hidrógeno, tres enlaces σ carbono–carbono y tres enlaces π.

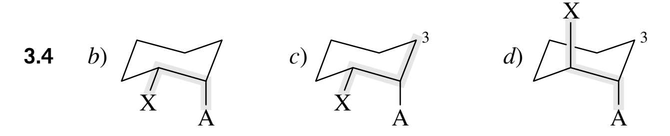
CAPÍTULO 3

3.1 Círculos negros oblicuos (gauche): 60° y 300°. Círculos negros anti: 180°. Las relaciones oblicua y anti sólo se presentan en conformaciones escalonadas; en consecuencia, no tenga en cuenta las conformaciones eclipsadas (0°, 120°, 240°, 360°).

3.2 La forma del diagrama de energía potencial es idéntica a la del etano (figura 3.4). La energía de activación para la rotación en torno al enlace C—C es mayor que la del etano y menor que la del butano.

3.3 Etilciclopropano: 3 384 kJ/mol (808.8 kcal/mol); metilciclobutano: 3 352 kJ/mol (801.2 kcal/mol).

3.4



3.5 *b*) Menos estable; *c*) el metilo es ecuatorial y está hacia abajo

3.6 (CH_3, $C(CH_3)_3$)

3.7 1,1-Dimetilciclopropano, etilciclopropano, metilciclobutano y ciclopentano

3.8 El *cis*-1,3,5-trimetilciclohexano es más estable.

3.9 *b*) H_3C, $C(CH_3)_3$, H, H   *c*) H_3C, H, $C(CH_3)_3$, H

d) CH_3, H, $C(CH_3)_3$, H

3.10 Se necesitan cinco desconexiones de enlaces. El hopano es pentacíclico.

3.11 $—CH{=}CH_2$ y $={CH_2}$

3.12 CH_3 CH_3 CH_2 ⟶ CH_3 CH_3 CH_2 ⟶ CH_3 CH_3 CH_2

También son posibles otros pares de rupturas de enlaces.

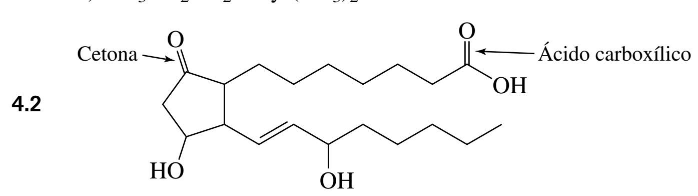
3.13 *b*) H_3C CH_3 CH_3 *c*) ≡

3.14 $N—CH_3$

CAPÍTULO 4

4.1 *b*) $CH_3CH_2CH_2SH$ y $(CH_3)_2CHSH$

4.2



La parte más ácida es la del grupo del ácido carboxílico, y debe tener un pK_a de 5, aproximadamente.

4.3

	$CH_3CH_2CH_2CH_2Cl$	$CH_3CHCH_2CH_3$ (con Cl en C-2)
Nomenclatura sustitutiva:	1-Clorobutano	2-Clorobutano
Nomenclatura de clase funcional:	Cloruro de *n*-butilo o cloruro de butilo	Cloruro de *sec*-butilo o cloruro de 1-metilpropilo

	$(CH_3)_2CHCH_2Cl$	$(CH_3)_3CCl$
	1-Cloro-2-metilpropano	2-Cloro-2-metilpropano
	Cloruro de isobutilo o cloruro de 2-metilpropilo	Cloruro de *ter*-butilo o cloruro de 1,1-dimetiletilo

4.4

	$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_3CHCH_2CH_3$ (con OH en C-2)
Nomenclatura sustitutiva:	1-Butanol	2-Butanol
Nomenclatura de clase funcional:	Alcohol *n*-butílico o alcohol butílico	Alcohol *sec*-butílico o alcohol 1-metilpropílico

	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	$(CH_3)_3COH$
	2-Metil-1-propanol	2-Metil-2-propanol
	Alcohol isobutílico o alcohol 2-metilpropílico	Alcohol *ter*-butílico o alcohol 1,1-dimetiletílico

4.5

$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_3CHCH_2CH_3$ (con OH en C-2)	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	$(CH_3)_3COH$
Primario	Secundario	Primario	Terciario

4.6 El enlace carbono-bromo es más largo que el enlace carbono-cloro; en consecuencia, aunque la carga e en la ecuación del momento dipolar $\mu = e \cdot d$ es más pequeña para el compuesto de bromo que para el de cloro, la distancia d es mayor.

4.7 Los puentes de hidrógeno en el etanol (CH_3CH_2OH) hacen que su punto de ebullición sea mayor que el del éter dimetílico (CH_3OCH_3), en el que no hay puentes de hidrógeno.

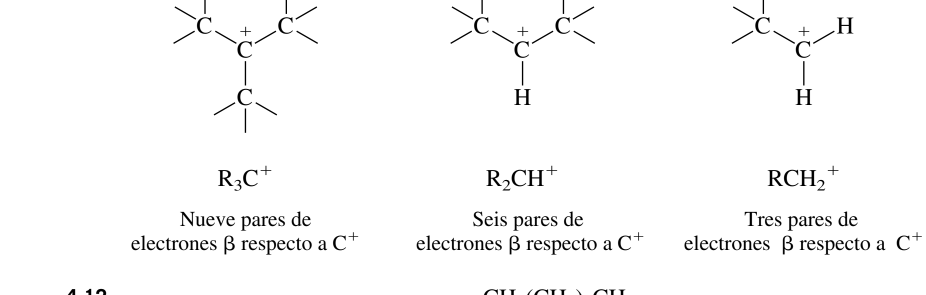
4.8 *b*) $(CH_3CH_2)_3COH + HCl \longrightarrow (CH_3CH_2)_3CCl + H_2O$

c) $CH_3(CH_2)_{12}CH_2OH + HBr \longrightarrow CH_3(CH_2)_{12}CH_2Br + H_2O$

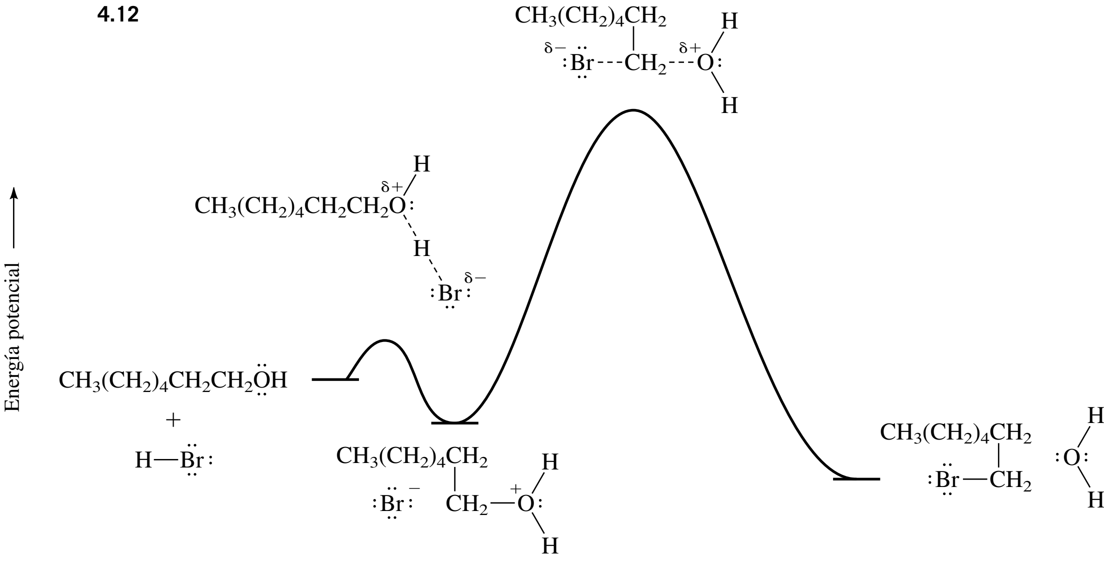
4.9 $(CH_3)_2\overset{+}{C}CH_2CH_3$

4.10 El grupo CF_3 atrae fuertemente a los electrones y desestabiliza al $(CF_3)_3C^+$. El $(CH_3)_3C^+$ es más estable.

4.11 Los pares de electrones en los enlaces β al C^+ estabilizan el carbocatión.



4.12



4.13 **1-Butanol**: El paso determinante de la velocidad es bimolecular; por consiguiente S_N2.

1. $CH_3CH_2CH_2CH_2\ddot{O}H + H{-}\ddot{Br}: \xrightarrow{\text{rápida}} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{+}{O}H_2 + :\ddot{Br}:^-$

2. $:\ddot{Br}:^- + CH_3CH_2CH_2{-}CH_2{-}\overset{+}{O}H_2 \xrightarrow{\text{lenta}} CH_3CH_2CH_2CH_2Br + H_2\ddot{O}:$

2-Butanol: El paso determinante de la velocidad es unimolecular; por consiguiente S_N1.

1. $CH_3CH_2CH(\ddot{O}H)CH_3 + H{-}\ddot{Br}: \xrightarrow{\text{rápida}} CH_3CH_2CH(\overset{+}{O}H_2)CH_3 + :\ddot{Br}:^-$

2. $CH_3CH_2CH(\overset{+}{O}H_2)CH_3 \xrightarrow{\text{lenta}} CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3 + H_2\ddot{O}:$

3. $:\ddot{Br}:^- + CH_3CH_2\overset{+}{C}HCH_3 \xrightarrow{\text{rápida}} CH_3CH_2CH(Br)CH_3$

4.14 $(CH_3)_2\dot{C}CH_2CH_3$

4.15 *b*) La energía de disociación del enlace carbono-carbono es menor para el 2-metilpropano, porque forma un radical más estable (secundario); el propano forma un radical primario. *c*) La energía de disociación del enlace carbono-carbono es menor para el 2,2-dimetilpropano, porque forma un radical terciario, que es todavía más estable.

4.16 **Iniciación:** $:\ddot{Cl}-\ddot{Cl}: \longrightarrow :\ddot{Cl}\cdot + \cdot\ddot{Cl}:$

Cloro — 2 Átomos de cloro

Propagación: $ClCH_2-H + :\ddot{Cl}\cdot \longrightarrow Cl-\dot{C}H_2 + H-\ddot{Cl}:$

Clorometano — Átomo de cloro — Radical clorometilo — Cloruro de hidrógeno

$Cl-\dot{C}H_2 + :\ddot{Cl}-\ddot{Cl}: \longrightarrow Cl-CH_2-\ddot{Cl}: + \cdot\ddot{Cl}:$

Radical clorometilo — Cloro — Diclorometano — Átomo de cloro

4.17 CH_3CHCl_2 y $ClCH_2CH_2Cl$

4.18 1-Cloropropano (43%); 2-cloropropano (57%)

4.19 *b*) 1-metil-1-[C(Br)(CH₃)₂]ciclopentano: ciclopentano con CH_3 y $C(CH_3)_2Br$ en el mismo carbono *c*) (estructura de esqueleto con Br)

CAPÍTULO 5

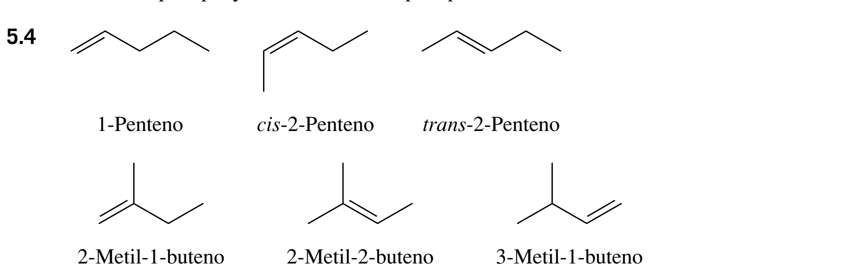
5.1 *b*) 3,3-Dimetil-1-buteno; *c*) 2-metil-2-hexeno; *d*) 4-cloro-1-penteno; *e*) 4-penten-2-ol

5.2

1-Clorociclopenteno — 3-Clorociclopenteno — 4-Clorociclopenteno

5.3 *b*) 3-Etil-3-hexeno; *c*) dos carbonos tienen hibridación sp^2, seis tienen hibridación sp^3; *d*) hay tres enlaces σ sp^2–sp^3 y tres enlaces σ sp^3–sp^3.

5.4



1-Penteno — *cis*-2-Penteno — *trans*-2-Penteno

2-Metil-1-buteno — 2-Metil-2-buteno — 3-Metil-1-buteno

5.5 $CH_3(CH_2)_7(H)C{=}C(H)(CH_2)_{12}CH_3$ (cis)

5.6 *b*) *Z*; *c*) *E*; *d*) *E*

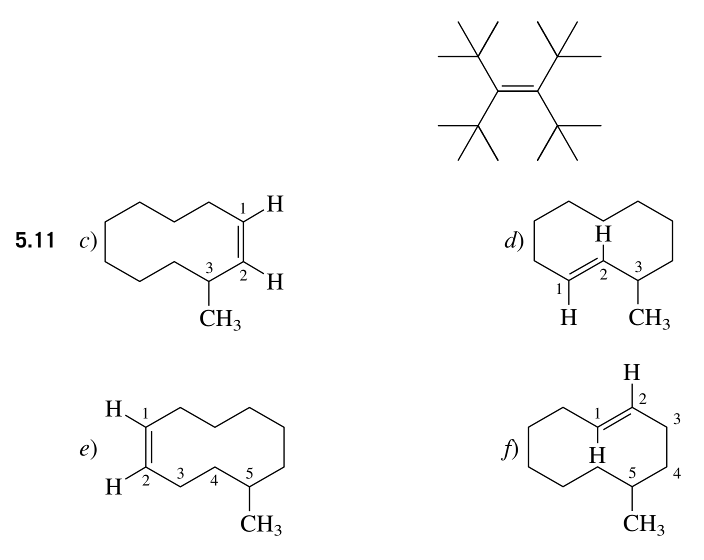
5.7 $(H_3C)_2C{=}C(H)CH_2CH_3$ — 2-Metil-2-penteno; $H_3C(H)C{=}C(CH_3)CH_2CH_3$ — (*E*)-3-Metil-2-penteno; $H(H_3C)C{=}C(CH_3)CH_2CH_3$ — (*Z*)-3-Metil-2-penteno

5.8 $(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$

5.9 2-Metil-2-buteno (más estable) > (*E*)-2-penteno > (*Z*)-2-penteno > 1-penteno (menos estable)

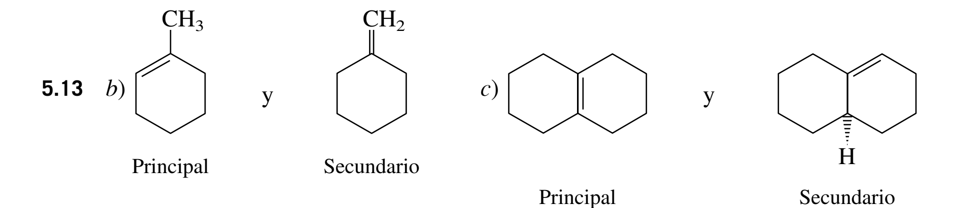
5.10 Los grupos voluminosos *ter*-butilo son cis entre sí a cada lado del enlace doble, y la tensión de van der Waals desestabiliza al alqueno.

5.11



5.12 *b*) Propeno; *c*) propeno; *d*) 2,3,3-trimetil-1-buteno

5.13



5.14 1-Penteno, *cis*-2-penteno y *trans*-2-penteno

5.15 *b*) 1-metilciclohexanol (H_3C, OH) ⟶ catión 1-metilciclohexilo (CH_3, +) + H_2O

$H_2\ddot{O}:$ + H–C(H) adyacente al carbocatión (CH_3, +) ⟶ $H_3\overset{+}{O}:$ + 1-metilciclohexeno (H, CH_3)

$H_2\ddot{O}:$ $H—CH_2$ (catión ciclohexilo) y $\longrightarrow$ $H_3\overset{+}{O}:$ + metilenociclohexano

c) (decalol) $\longrightarrow$ (catión) + H_2O

(catión) + $:OH_2$ $\longrightarrow$ (octalina) + $:\overset{+}{O}H_3$

y $H_2\ddot{O}:$ (catión) $\longrightarrow$ (octalina) + $H_3\overset{+}{O}:$

5.16 (2,2-dimetilciclohexanol) $\xrightarrow[-H_2O]{H^+}$ (catión) $\longrightarrow$ (catión) $\xrightarrow{-H^+}$ (1,2-dimetilciclohexeno)

5.17 *b*) $(CH_3)_2C{=}CH_2$; *c*) $CH_3CH{=}C(CH_2CH_3)_2$; *d*) $CH_3CH{=}C(CH_3)_2$ (principal) y $H_2C{=}CHCH(CH_3)_2$ (secundario); *e*) $H_2C{=}CHCH(CH_3)_2$; *f*) 1-metilciclohexeno (principal) y metilenociclohexano (secundario).

5.18 $H_2C{=}CHCH_2CH_3$, *cis*-$CH_3CH{=}CHCH_3$, y *trans*-$CH_3CH{=}CHCH_3$

5.19 $CH_3\ddot{O}:^-$ + $H—CH_2—C(CH_3)_2—Cl$ $\longrightarrow$ $CH_3\ddot{O}—H$ + $H_2C{=}C(CH_3)_2$ + $:\ddot{Cl}:^-$

5.20 $(CH_3)_3C$— (ciclohexano con Br axial) ; $(CH_3)_3C—\ddot{O}:^-$; $:\ddot{Br}:^-$

5.21 *b*) $(CH_3)_2CHCD_2Br$ reacciona con más rapidez que $(CH_3)_2CDCH_2Br$.

c) $CD_3CD_2C(CD_3)(H)CH_2Br$ reacciona con más rapidez que $CH_3CH_2C(CH_3)(D)CH_2Br$.

5.22 En el mecanismo E1 se pierde hidrógeno después del paso determinante de la velocidad, por lo que no se observará efecto isotópico.

CAPÍTULO 6

6.1 2-Metil-1-buteno, 2-metil-2-buteno, y 3-metil-1-buteno.

6.2 2-Metil-2-buteno (112 kJ/mol, 26.7 kcal/mol), 2-metil-1-buteno (118 kJ/mol, 28.2 kcal/mol), y 3-metil-1-buteno (126 kJ/mol, 30.2 kcal/mol).

6.3 El *cis*-2-buteno tiene 5 kJ/mol (1.1 kcal/mol) más de energía (es menos estable) que el *trans*-2-buteno. Esta diferencia de energía es aproximadamente igual que la que se obtiene de sus calores de hidrogenación [4 kJ/mol (1 kcal/mol)] y de sus calores de combustión [3 kJ/mol (0.7 kcal/mol)].

6.4 *b*) $(CH_3)_2C(Cl)CH_2CH_3$ *c*) $CH_3CH(Cl)CH_2CH_3$ *d*) 1-cloro-1-etilciclohexano (CH_3CH_2 y Cl sobre el mismo carbono del ciclohexano)

6.5 *b*) $(CH_3)_2\overset{+}{C}CH_2CH_3$ *c*) $CH_3\overset{+}{C}HCH_2CH_3$ *d*) CH_3CH_2—(ciclohexilo con + en el carbono unido)

6.6 $CH_3C(CH_3)_2—CH=CH_2 \xrightarrow{HCl} CH_3C(CH_3)_2—\overset{+}{C}HCH_3 \xrightarrow[\text{de } CH_3]{\text{desplazamiento}} CH_3\overset{+}{C}(CH_3)—CH(CH_3)CH_3$

$CH_3C(CH_3)_2—\overset{+}{C}HCH_3 \xrightarrow{Cl^-} CH_3C(CH_3)_2—CH(Cl)CH_3$

$CH_3\overset{+}{C}(CH_3)—CH(CH_3)CH_3 \xrightarrow{Cl^-} CH_3C(Cl)(CH_3)—CH(CH_3)CH_3$

6.7 La adición de acuerdo con la regla de Markovnikov forma el 1,2-dibromopropano. La adición contraria a la regla de Markovnikov forma el 1,3-dibromopropano.

6.8 Ausencia de peróxidos: *b*) 2-bromo-2-metilbutano; *c*) 2-bromobutano; *d*) 1-bromo-1-etilciclohexano. Presencia de peróxidos: *b*) 1-bromo-2-metilbutano; *c*) 2-bromobutano; *d*) (1-bromoetil)ciclohexano.

6.9 Ciclohexeno $\xrightarrow{H_2SO_4}$ Hidrógeno sulfato de ciclohexilo (ciclohexil—OSO_2OH)

6.10 La concentración de ion hidróxido es demasiado pequeña en solución ácida para tener importancia química.

6.11 (ciclopropil)—$C(CH_3)=CH_2$ es más reactivo, porque forma un carbocatión terciario (ciclopropil)—$\overset{+}{C}(CH_3)_2$ cuando se protona en solución ácida.

6.12 E1

6.13 Una solución concentrada es mejor opción que una diluida de HCl en agua. El exceso de agua hará que la posición del equilibrio se desplace hacia el lado del alcohol *ter*-butílico.

6.14 Las constantes de equilibrio para las reacciones directa e inversa son recíprocas entre sí. Si $K = 9$ para la reacción directa, entonces $K_{\text{inversa}} = 0.11$.

6.15 Un catalizador afecta la velocidad de una reacción, pero no su constante de equilibrio. Los catalizadores de la hidrogenación (Pd, Pt, Ni) permiten que el equilibrio etano $\rightleftharpoons$ etileno se establezca con más rapidez, pero no afecta las cantidades relativas de reactivo y de producto.

6.16 *b*) $CH_3CH(OH)CH_2CH_3$ *c*) ciclobutil con H y CH_2OH *d*) ciclopentil—OH

e) $CH_3CH(OH)CH(CH_2CH_3)_2$ *f*) $HOCH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$

6.17 H_3C CH_3 H HO H_3C H

6.18 ^{82}Br Br H ^{82}Br

6.19 2-Metil-2-buteno es (más reactivo) > 2-metil-1-buteno > 3-metil-1-buteno (menos reactivo)

6.20 *b*) $(CH_3)_2C—CHCH_3$ (OH en C, Br en CH) *c*) $BrCH_2CHCH(CH_3)_2$ (OH en CH) *d*) Br, CH_3, OH

6.21 *cis*-7,8-Epoxi-2-metiloctadecano

6.22 *cis*-$(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2CH_2CH{=}CH(CH_2)_9CH_3$

6.23 2,4,4-Trimetil-1-penteno

6.24 $(CH_3)_3CBr \xrightarrow[\text{calor}]{NaOCH_2CH_3} (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{Br_2} (CH_3)_2C(OH)—CH_2Br$

6.25 Hidrogenación sobre un catalizador metálico, como platino, paladio o níquel

CAPÍTULO 7

7.1 *c*) C-2 es un centro de quiralidad; *d*) no hay centros de quiralidad.

7.2 *b*) C-2 es un centro de quiralidad en el 1,1,2-trimetilciclobutano. El 1,1,3-trimetilciclobutano no contiene centros de quiralidad.

7.3 *b*) El (*Z*)-1,2-dicloroeteno es aquiral. El plano de la molécula es un plano de simetría. Un segundo plano de simetría es perpendicular al plano de la molécula, y corta a la mitad el enlace carbono-carbono.

c) El *cis*-1,2-diclorociclopropano es aquiral. Tiene un plano de simetría que corta el enlace C-1—C-2, y pasa por C-3.

d) El *trans*-1,2-diclorociclopropano es quiral. Carece de plano de simetría.

7.4 $[\alpha]_D - 39°$

7.5 Un tercio (33.3%)

7.6 (+)-2-Butanol

7.7 *b*) *R*; *c*) *S*; *d*) *S*

7.8 *b*) H_3C F H F

7.9 *R*

7.10 *b*) Cambia de *R* a *S*; *c*) sin cambio; *d*) sin cambio; *e*) sin cambio

7.11 Examine bien la estructura para descubrir la respuesta.

7.12 Cantidades iguales de (*R*)- y (*S*)-3-metilhexano

7.13 Los grupos carboxilo de los dos grupos –CH_2CO_2H son enantiotópicos.

7.14 *S*

7.15

CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
H—+—OH	HO—+—H	H—+—OH	HO—+—H
H—+—NH_2	H_2N—+—H	H_2N—+—H	H—+—NH_2
CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
Eritro	Eritro	Treo	Treo

7.16 2*S*,3*R*

7.17 2,4-Dibromopentano

7.18 *cis*-1,3-Dimetilciclohexano

7.19 *RRR RRS RSR SRR SSS SSR SRS RSS*

7.20 Ocho

7.21 La epoxidación del *cis*-2-buteno forma *meso*-2,3-epoxibutano; el *trans*-2-buteno produce una mezcla racémica de (2*R*,3*R*)- y (2*S*,3*S*)-2,3-epoxibutano.

7.22 No. El producto principal, *cis*-1,2-dimetilciclohexano es menos estable que el producto secundario, 1,2-dimetilciclohexano.

7.23

CO_2H		CO_2H
HO—+—H (*S*)	y	H—+—OH (*R*)
H—+—OH (*S*)		H—+—OH (*S*)
CO_2H		CO_2H

7.24 No

7.25 (*S*)-Malato de (*S*)-1-feniletilamonio

CAPÍTULO 8

8.1 *b*) $CH_3OCH_2CH_3$ *c*) $CH_3OC(=O)$—C_6H_5 *d*) $CH_3\ddot{N}{=}\overset{+}{N}{=}\overset{-}{\ddot{N}}:$

e) $CH_3C{\equiv}N$ *f*) CH_3SH *g*) CH_3I

8.2 $ClCH_2CH_2CH_2C{\equiv}N$

8.3 No

8.4

CH_3
HO—+—H
$CH_2(CH_2)_4CH_3$

8.5 La hidrólisis del (*R*)-(−)-2-bromooctano por el mecanismo S_N2 produce (*S*)-(+)-2-octanol. El 2-octanol que se obtiene por la hidrólisis del 2-bromooctano racémico no es ópticamente activo.

8.6 $\delta-$ $:\ddot{I}$------C------$\ddot{Br}:$ $\delta-$ (C con H_3C, H y CH_3)

8.7 *b*) 1-Bromopentano; *c*) 2-cloropentano; *d*) 2-bromo-5-metilhexano; *e*) 1-bromodecano

8.8 **Paso 1:** H_3C(H)$\ddot{O}:$ + CH_2(CH_3)—$\ddot{Br}:$ $\xrightarrow{\text{lenta}}$ H_3C(H)$:\overset{+}{O}$—CH_2CH_3 + $:\ddot{Br}:^-$

Paso 2: H_3C(H)$\ddot{O}:$ + H_3C(H)$:\overset{+}{O}$—CH_2CH_3 $\overset{\text{rápida}}{\rightleftharpoons}$ $H_3C:\overset{+}{O}$—H (H) + $H_3C:\ddot{O}$—CH_2CH_3

8.9 El producto es $(CH_3)_3COCH_3$. El mecanismo de la solvólisis es S_N1.

$$(CH_3)_3C-\ddot{\underset{..}{Br}}: \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + :\ddot{\underset{..}{Br}}:^-$$

$$(CH_3)_3C^+ + :\ddot{O}CH_3(H) \longrightarrow (CH_3)_3C-\overset{+}{\ddot{O}}CH_3(H)$$

$$(CH_3)_3C-\overset{+}{\ddot{O}}CH_3(H) \xrightarrow{-H^+} (CH_3)_3C-\ddot{\underset{..}{O}}CH_3$$

8.10 *b*) Yoduro de 1-metilciclopentilo; *c*) bromuro de ciclopentilo; *d*) yoduro de *ter*-butilo

8.11 Se forman tanto *cis*- como *trans*-1,4-dimetilciclohexanol en la hidrólisis de los bromuros de *cis*- o *trans*-1,4-dimetilciclohexilo.

8.12 Un desplazamiento de hidruro produce un carbocatión terciario; un desplazamiento de metilo produce un carbocatión secundario.

8.13 *b*) Ciclohexil$-OCH_2CH_3$ *c*) $CH_3CHCH_2CH_3$ (con OCH_3 en C-2)

d) *cis*- y *trans*-$CH_3CH{=}CHCH_3$ y $H_2C{=}CHCH_2CH_3$

8.14 $CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH + H_3C-C_6H_4-SO_2Cl \xrightarrow{\text{piridina}} CH_3(CH_2)_{16}CH_2OSO_2-C_6H_4-CH_3$

8.15 *b*) $CH_3(CH_2)_{16}CH_2I$; *c*) $CH_3(CH_2)_{16}CH_2C{\equiv}N$; *d*) $CH_3(CH_2)_{16}CH_2SH$;
e) $CH_3(CH_2)_{16}CH_2SCH_2CH_2CH_2CH_3$

8.16 El producto tiene la configuración *R*, y una rotación específica $[\alpha]_D$ de $-9.9°$.

$$CH_3(CH_2)_5(H)(H_3C)C-OTs \xrightarrow{H_2O} HO-C(H)((CH_2)_5CH_3)(CH_3)$$

8.17 $CH_3CH_2C(CH_3)_2$ (con Cl en el C central)

CAPÍTULO 9

9.1 $:\bar{C}{\equiv}\bar{C}: + H-\ddot{\underset{..}{O}}-H \longrightarrow :\bar{C}{\equiv}C-H + \,^-:\ddot{\underset{..}{O}}-H$

Ion carburo — Agua — Ion acetiluro — Ion hidróxido

$H-\ddot{\underset{..}{O}}-H + :\bar{C}{\equiv}C-H \longrightarrow H-\ddot{\underset{..}{O}}:^- + H-C{\equiv}C-H$

Agua — Ion acetiluro — Ion hidróxido — Acetileno

9.2 $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ (1-pentino), $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$ (2-pentino), $(CH_3)_2CHC{\equiv}CH$ (3-metil-1-butino)

9.3 Los enlaces se acortan y son más fuertes en la serie a medida que aumenta la electronegatividad: N—H es más largo y más débil; H—F es más corto y más fuerte.

9.4 *b*) $HC{\equiv}C-H + :\bar{C}H_2CH_3 \underset{}{\overset{K >> 1}{\rightleftharpoons}} HC{\equiv}\bar{C}: + CH_3CH_3$

Acetileno (ácido más fuerte) — Anión etilo (base más fuerte) — Ion acetiluro (base más débil) — Etano (ácido más débil)

c) $H_2C{=}CH{-}H + {:}\ddot{N}H_2^- \overset{K \ll 1}{\rightleftharpoons} H_2C{=}\ddot{C}H^- + {:}NH_3$

Etileno (ácido más débil) | Ion amida (base más débil) | Anión vinilo (base más fuerte) | Amoniaco (ácido más fuerte)

d) $CH_3C{\equiv}CCH_2\ddot{O}{-}H + {:}\ddot{N}H_2^- \overset{K \gg 1}{\rightleftharpoons} CH_3C{\equiv}CCH_2\ddot{O}{:}^- + {:}NH_3$

2-Butin-1-ol (ácido más fuerte) | Ion amida (base más fuerte) | Anión 2-butin-1-olato (base más débil) | Amoniaco (ácido más débil)

9.5 *b*) $HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3$

c) $HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$

9.6 Tanto el $CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH$ como el $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_3$ se pueden preparar por alquilación del acetileno. El alquino $(CH_3)_2CHC{\equiv}CH$ no se puede preparar por alquilación del acetileno, porque el halogenuro de alquilo necesario, $(CH_3)_2CHBr$, es secundario, y reacciona por eliminación con el ion acetiluro, fuertemente básico.

9.7 $(CH_3)_3CCBr_2CH_3$ o $(CH_3)_3CCH_2CHBr_2$ o $(CH_3)_3CCHBrCH_2Br$

9.8 *b*) $CH_3CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} CH_3CHBrCH_2Br \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } NaNH_2} CH_3C{\equiv}CH$

c) $(CH_3)_2CHBr \xrightarrow{NaOCH_2CH_3} CH_3CH{=}CH_2$; después seguir como en las partes *a*) y *b*).

d) $CH_3CHCl_2 \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } NaNH_2} HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3Br]{\text{1. } NaNH_2} CH_3C{\equiv}CH$

e) $CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4} H_2C{=}CH_2 \xrightarrow{Br_2} BrCH_2CH_2Br \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } NaNH_2} HC{\equiv}CH$;

después proseguir como en la parte *d*).

9.9 $HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3}$

$CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[Pt]{H_2} CH_3(CH_2)_6CH_3$

o $HC{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3(CH_2)_5Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH \xrightarrow[Pt]{H_2} CH_3(CH_2)_6CH_3$

9.10 $HC{\equiv}CH \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} HC{\equiv}CNa \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CNa$

$CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CNa \xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CH_2Br} CH_3CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Pd de Lindlar}]{H_2}$ cis-$(CH_3CH_2CH_2CH_2)HC{=}CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ (ambos H del mismo lado)

9.11 $CH_3C{\equiv}CH \xrightarrow[\text{2. } CH_3CH_2CH_2CH_2Br]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} CH_3C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[NH_3]{Li}$ trans-$(H_3C)HC{=}CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)$

9.12 *b*) $H_2C{=}CHCl \xrightarrow{HCl} CH_3CHCl_2$

c) $CH_3CHBr_2 \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } NaNH_2,\ NH_3} HC{\equiv}CH \xrightarrow{2HCl} CH_3CHCl_2$

9.13 $CH_3C{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O,\ Hg^{2+}} \left[CH_3C(OH){=}CHCH_3\right] \longrightarrow CH_3C(=O)CH_2CH_3$

$H_3O^+ + CH_3CH{=}C(OH)CH_3 \rightleftharpoons H_2O + CH_3CH_2{-}\overset{+}{C}(OH)CH_3$

$CH_3CH_2{-}\overset{+}{C}(OH)CH_3 + H_2O \longrightarrow CH_3CH_2C(=O)CH_3 + H_3O^+$

9.14 La 2-octanona se prepara como sigue:

$HC{\equiv}CH \xrightarrow[2.\ CH_3(CH_3)_4CH_2Br]{1.\ NaNH_2,\ NH_3} CH_3(CH_2)_4CH_2C{\equiv}CH \xrightarrow[HgSO_4]{H_2O,\ H_2SO_4} CH_3(CH_2)_4CH_2C(=O)CH_3$

El 4-octino se prepara como se describió en el problema 9.9, y se convierte en 4-octanona por hidratación con H_2O, H_2SO_4 y $HgSO_4$.

9.15 $CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCH_2CH_2C{\equiv}C(CH_2)_4CH_3$

CAPÍTULO 10

10.1 *b*) $H_2C{=}C(CH_3){-}\overset{+}{C}H_2 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{C}{-}C(CH_3){=}CH_2$ La carga positiva se comparte por igual.

c) $C(CH_3)_2 \longleftrightarrow \overset{+}{C}(CH_3)_2$ La segunda estructura es la que más contribuye

10.2 CH_3, Br y Cl, CH_3

10.3 *b*) Alílico H, Alílico H, CH_3, Alílico H, Alílico H

c) CH_3 Alílico

d) Alílico H H Alílico

10.4 (Paso de propagación 1)

H + H + ·Br: ⟶ ·—H + H—Br:

(Paso de propagación 2)

·—H + :Br:Br: ⟶ Br: H + ·Br:

10.5 El 2,3,3-trimetil-1-buteno sólo forma $(CH_3)_3C\underset{\displaystyle CH_2Br}{\underset{|}{C}}{=}CH_2$. El 1-octeno forma una mezcla de $H_2C{=}CH\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}H(CH_2)_4CH_3$ así como los estereoisómeros cis y trans del $BrCH_2CH{=}CH(CH_2)_4CH_3$.

10.6 Aisladas

10.7 *b*) Dos de los enlaces dobles en el cembreno están conjugados entre sí, pero aislados de los enlaces dobles restantes en la molécula. *c*) La unidad CH═C═CH es un enlace doble acumulado; está conjugado con el enlace doble en C-2.

10.8 1,2-Pentadieno (3 251 kJ/mol); (*E*)-1,3-pentadieno (3 186 kJ/mol); 1,4-pentadieno (3 217 kJ/mol).

10.9 El 2-metil-2,3-pentadieno es aquiral; el 2-cloro-2,3-pentadieno es quiral.

10.10 $H_2C{=}CHCH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}{=}CHCH_3$ (*cis* + *trans*) y $H_2C{=}CHCH_2\overset{\displaystyle CH_2}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$

10.11 El carbocatión formado al protonarse C-2 no es alílico. El carbono con carga positiva no está conjugado con el enlace doble.

(Estructura: catión ciclopentenilo con H en cada carbono, carga + en el carbono no alílico)

10.12 $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH{=}CHCH_3 \xleftarrow[\text{adición 1,2}]{HCl} CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow[\text{adición 1,4}]{HCl} CH_3CH_2CH{=}CH\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$

10.13 3,4-Dibromo-3-metil-1-buteno; 3,4-dibromo-2-metil-1-buteno y 1,4-dibromo-2-metil-2-buteno

10.14 (Estructura: biciclo con Cl, dos grupos C═O, dos H en la fusión de anillos)

10.15 *b*) $H_2C{=}CHCH{=}CH_2$ + *cis*-N≡CCH═CHC≡N

c) $CH_3CH{=}CHCH{=}CH_2$ + (anhídrido maleico)

10.16 (Estructura biciclo con H y $\overset{O}{\|}COCH_3$) y (Estructura biciclo con H y $COCH_3$ / $\|$ / O)

10.17 π

10.18 No coinciden los extremos del HOMO de una molécula de 1,3-butadieno, y LUMO de la otra (Fig. 10.9). Está prohibida la reacción.

CAPÍTULO 11

11.1 *a*) CH_3 ⟷ CH_3 CO_2H ⟷ CO_2H *b*) CH_3 CO_2H

11.2 La energía de resonancia del 1,3,5-cicloheptatrieno = 25 kJ/mol (5.9 kcal/mol). Es más o menos seis veces menor que la energía de resonancia del benceno.

11.3 *b*) $CH{=}CH_2$, Cl   *c*) NH_2, NO_2

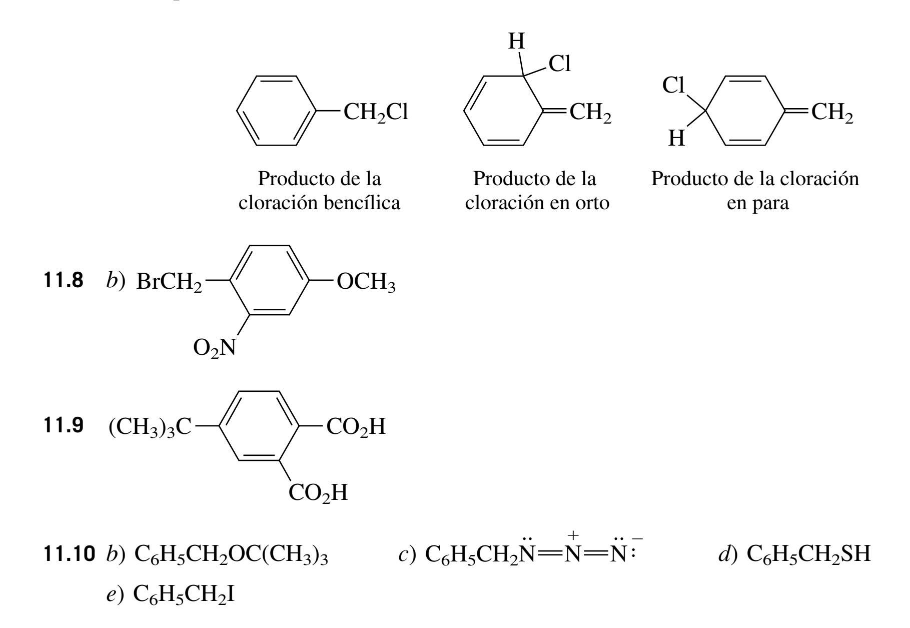
11.4 Cl 1 2 3 4 10 5 6 7 8 9   Cl   Cl

1-Cloroantraceno   2-Cloroantraceno   9-Cloroantraceno

11.5

11.6 H_3C— —CH_3

11.7 La aromaticidad del anillo se conserva cuando el cloro se une con el carbono bencílico; la aromaticidad se pierde cuando el cloro se une con uno de los carbonos del anillo.



Producto de la cloración bencílica   Producto de la cloración en orto   Producto de la cloración en para

11.10 *b*) $C_6H_5CH_2OC(CH_3)_3$ *c*) $C_6H_5CH_2\ddot{N}{=}\overset{+}{N}{=}\ddot{N}{:}^{-}$ *d*) $C_6H_5CH_2SH$
e) $C_6H_5CH_2I$

11.11

11.12 1,2-Dihidronaftaleno, 101 kJ/mol (24.1 kcal/mol); 1,4-dihidronaftaleno, 113 kJ/mol (27.1 kcal/mol)

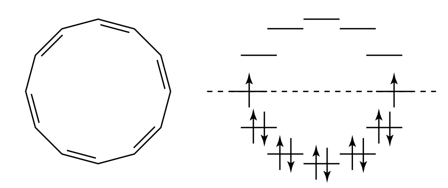
11.13 *b*) $C_6H_5CH(CH_3)CH_2OH$ *c*) $C_6H_5CH(OH)CH_2Br$ *d*) $C_6H_5CH—CH_2$ (epóxido, O) + $C_6H_5CO_2H$

11.14 Estireno, 4 393 kJ/mol (1 050 kcal/mol); ciclooctatetraeno, 4 543 kJ/mol (1 086 kcal/mol)

11.15 Reacción de Diels-Alder

11.16 *b*) Es necesaria la conjugación cíclica para la aromaticidad; uno de los enlaces dobles no es parte del anillo. *c*) Dos anillos bencénicos están unidos por un enlace sencillo; cada anillo es aromático, haciendo que la molécula sea aromática.

11.17 *b*) Dos de los electrones π del [12]anuleno están desapareados, y ocupan orbitales no enlazantes. El [12]anuleno no es aromático.



11.18 Se dividen los calores de combustión entre la cantidad de carbonos. Los dos hidrocarburos aromáticos (benceno y [18]anuleno) tienen calores de combustión por carbono, menores que los de los hidrocarburos no aromáticos (ciclooctatetraeno y [16]anuleno). En una base por carbono, los hidrocarburos aromáticos tienen menor energía potencial (son más estables) que los hidrocarburos no aromáticos.

11.19

11.20 El radical cicloheptatrienilo tiene siete electrones π. En consecuencia, no satisface la regla de Hückel de $4n + 2$, y no es aromático.

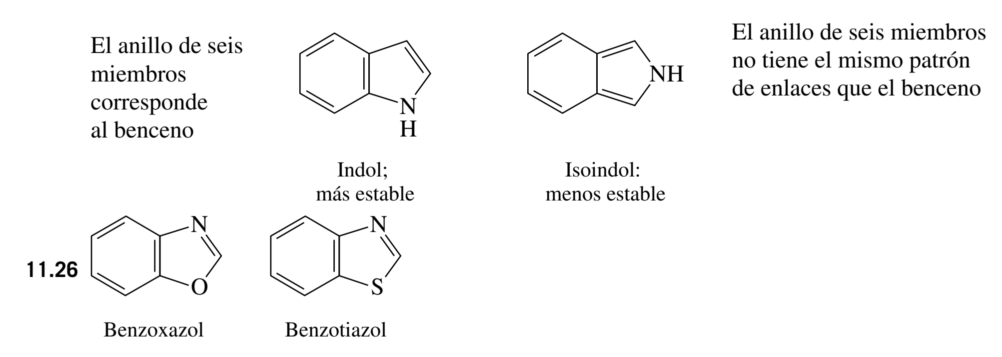
11.21

11.22

11.23

11.24 *b*) El anión ciclononatetraenuro tiene 10 electrones π y es aromático.

11.25 El indol es más estable que el isoindol.



Indol; más estable

Isoindol: menos estable

11.26

Benzoxazol

Benzotiazol

11.27 Use la fórmula estructural acostumbrada del pirrol (izquierda) para generar las estructuras que contribuyan a la resonancia, en las que el nitrógeno tenga una carga positiva. Para la piridina no son factibles estructuras de resonancia comparables.

11.28 El valor de pK_a del ácido conjugado del pirrol va de -1.8 a -3.8. El ácido conjugado del pirrol es un ácido fuerte. El ácido conjugado de la piridina es débil.

11.29

CAPÍTULO 12

12.1 El catión ciclohexadienilo intermediario

12.2

12.3 (estructura química: ácido 2,3,5,6-tetrametilbencenosulfónico; SO_3H, H_3C, CH_3, H_3C, CH_3)

12.4 El producto principal es isopropilbenceno. La ionización del 1-cloropropano se acompaña de un desplazamiento de hidruro para formar $CH_3\overset{+}{C}HCH_3$, que entonces ataca al benceno.

12.5 H + H—OSO_2OH ⟶ H H H + $^{-}OSO_2OH$

H H H H H H H ⟶ H H H H H H H

H H H H H H ⟶ H H H H H

12.6 + $\xrightarrow{H_2SO_4}$

NBS peróxido de benzoílo, calor

$\xleftarrow[\text{calor}]{NaOCH_2CH_3}$ Br

12.7 CH_3O— OCH_3, OCH_3, $\overset{O}{\parallel}$ $CCH_2CH(CH_3)_2$

12.8 $\overset{O}{\parallel}$ $CCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}OH$

12.9 *b*) Acilación de Friedel-Crafts del benceno con $(CH_3)_3C\overset{O}{\overset{\parallel}{C}}Cl$, seguida por reducción con Zn(Hg) en ácido clorhídrico.

12.10 *b*) El tolueno es 1.7 veces más reactivo que el *ter*-butilbenceno. *c*) Orto (10%), meta (6.7%), para (83.3%)

12.11 —CH_2Cl —$CHCl_2$ —CCl_3

Desactivador director orto, | Desactivador director orto, para | Desactivador Director meta

12.12 *b*) $:NH_2$ Br H ⟷ $:NH_2$ Br H ⟷ $:NH_2$ Br H

c)

12.13 y

12.14 *b*) *c*)

12.15 El grupo $-\overset{+}{N}(CH_3)_3$ es fuertemente desactivador y director meta. Su nitrógeno con carga positiva lo hace un sustituyente que retira electrones con mucha fuerza. Se asemeja a un grupo nitro.

12.16 y

12.17 *b*) *c*) *d*)

e) *f*)

12.18 *m*-Bromonitrobenceno:

p-Bromonitrobenceno:

12.19

12.20 (estructuras: ácido 1-naftalensulfónico + ácido 2-naftalensulfónico)

H SO_3H + H SO_3H

Se forma más rápido — Es más estable

El hidrógeno de C-8 (el que se muestra en las fórmulas estructurales) interfiere con el grupo $—SO_3H$ en el isómero menos estable.

12.21 S SO_3H

CAPÍTULO 13

13.1 1.41 T (60 MHz); 21.6 T (920 MHz)

13.2 25.2 MHz

13.3 *a*) 6.88 ppm; *b*) a mayor campo; mayor protección

13.4 *b*) $Cl_2CH—CH(Cl)—CH_3$

Cl_2CH: menos protegido; CH_3: más protegido

c) más protegido → ← más protegido; menos protegido → O ← menos protegido

13.5 δ 2.2, δ 1.6, δ 1.6, δ 2.2; $=CH_2$ δ 4.8

13.6 $H_3C—C(=O)—CH_2—CH_2—CH_3$

δ 2.0 δ 2.3 δ 1.7 δ 1.1

13.7 O_2N—C₆H₄—CH(CH₃)—C(=O)—OH

H δ 8.2, H δ 7.5, H δ 8.2, H δ 7.5; CH δ 4.0; CH_3 δ 1.6; OH δ 12.0

13.8 El desplazamiento químico de los protones del metilo es δ 2.2. El desplazamiento químico de los protones unidos al anillo aromático es δ 7.0.

13.9 *b*) Cinco; *c*) dos; *d*) dos; *e*) tres; *f*) uno; *g*) cuatro; *h*) tres

13.10 *b*) Uno; *c*) uno; *d*) uno; *e*) cuatro; *f*) cuatro

13.11 Una señal (singulete); *c*) dos señales (doblete y triplete); *d*) dos señales (ambas singuletes); *e*) dos señales (doblete y cuarteto)

13.12 *b*) Tres señales (singulete, triplete y cuarteto); *c*) dos señales (triplete y cuarteto); *d*) tres señales (singulete, triplete y cuarteto); *e*) cuatro señales (tres tripletes y un cuarteto)

13.13 *b*) La señal del protón en C-2 se divide en un cuarteto por los protones del metilo, y cada línea de este cuarteto se divide en un doblete por el protón del aldehído. Parece como un doblete de cuartetos.

13.14 El protón del —OH se divide en un triplete en un alcohol primario, un doblete en un alcohol secundario, y no se divide en un alcohol terciario.

13.15 *b*) Seis; *c*) seis; *d*) nueve; *e*) tres

13.16 $Br—CH_2—CH_2—CH_2—Cl$ (δ 35, δ 30, δ 43)

13.17 $H_3C—C_6H_4—OCH_3$ (δ 20 en H_3C; δ 157 en el carbono del anillo unido a O; δ 55 en OCH_3)

13.18 El hidrógeno es menos electronegativo que el carbono, así que el carbono carbonílico del —CH═O está más protegido que el carbono carbonílico de una cetona.

13.19 1,2,4-Trimetilbenceno

13.20 Alcohol bencílico. El espectro de infrarrojo tiene picos de O—H y C—H sp^3; no tiene pico de C═O.

13.21 La diferencia de energías de HOMO-LUMO en el etileno es mayor que la del *cis,trans*-1,3-ciclooctadieno.

13.22 2-Metil-1,3-butadieno

13.23 *b*) Tres picos (*m*/*z* 146, 148 y 150); *c*) tres picos (*m*/*z* 234, 236 y 238); *d*) tres picos (*m*/*z* 190, 192 y 194)

13.24

CH_2⫶CH_3 (anillo con H_3C y CH_3)
Pico base $C_9H_{11}^+$ (*m*/*z* 119)

CH_2⫶CH_2CH_3 (anillo con CH_3)
Pico base $C_8H_9^+$ (*m*/*z* 105)

H_3C, CH_3 — CH (anillo con CH_3)
Pico base $C_9H_{11}^+$ (*m*/*z* 119)

13.25 *b*) 3; *c*) 2; *d*) 3; *e*) 2; *f*) 2

CAPÍTULO 14

14.1 *b*) Cloruro de ciclohexilmagnesio

14.2 *b*) $CH_3CH(Br)CH_2CH_3 + 2Li \longrightarrow CH_3CH(Li)CH_2CH_3 + LiBr$

14.3 *b*) $H_2C{=}CHCH_2MgCl$ *c*) ciclobutil—MgI *d*) ciclohexenil—MgBr

14.4 $Li—CH_2CH_2CH_2CH_3$ → $H—\ddot{O}H$ y $BrMg—C_6H_5$ → $H—\ddot{O}CH_3$

14.5 *b*) $CH_3(CH_2)_4CH_2OH + CH_3CH_2CH_2CH_2Li \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_3 + CH_3(CH_2)_4CH_2OLi$

c) $C_6H_5SH + CH_3CH_2CH_2CH_2Li \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_3 + C_6H_5SLi$

14.6 *b*) $C_6H_5CH(OH)CH_2CH_2CH_3$ *c*) ciclohexano con $CH_2CH_2CH_3$ y OH *d*) $CH_3CH_2CH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$

14.7 $CH_3\ddot{C}H_2^- + H—C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CH_3 + :\bar{C}{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3$

Anión etilo; 1-Hexino; Etano; Base conjugada del 1-hexino

14.8 *b*) $CH_3MgI + C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5\underset{OH}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_3$

y $C_6H_5MgBr + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ \text{éter dietílico}} C_6H_5\underset{OH}{\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}CH_3$

14.9 *b*) $2C_6H_5MgBr$ + (ciclopropil)$\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$

14.10 *b*) $LiCu(CH_3)_2$ + (1-bromo-4,4-dimetilciclopenteno: Br, CH_3, CH_3)

14.11 *b*) (ciclobutilideno)$=CH_2$

14.12 *cis*-2-Buteno ⟶ (H_3C, CH_3, H, H, Br, Br) *trans*-2-Buteno ⟶ (H_3C, H, H, CH_3, Br, Br)

14.13 $Fe(CO)_5$

14.14 (CH_3O-naftil)$\overset{CH_2}{\overset{\|}{C}}CO_2H$

14.15 2-Buteno y 3-hexeno

14.16 (fenil-pirrolina, N, $\overset{O}{\|}$C—$OC(CH_3)_3$)

CAPÍTULO 15

15.1 Los alcoholes primarios $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ y $(CH_3)_2CHCH_2OH$ se pueden preparar cada uno por hidrogenación de un aldehído. El alcohol secundario $CH_3\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ se puede preparar por hidrogenación de una cetona. El alcohol terciario $(CH_3)_3COH$ no se puede preparar por hidrogenación de un compuesto carbonílico.

15.2 *b*) $CH_3\underset{OD}{\underset{|}{\overset{D}{\overset{|}{C}}}}CH_3$ *c*) $C_6H_5\underset{H}{\underset{|}{\overset{D}{\overset{|}{C}}}}OH$ *d*) DCH_2OD

15.3 $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH(CH_3)_2$

15.4 (ciclohexil)—MgBr

15.5 $HO\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} HOCH_2CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2OH$

$CH_3O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ LiAlH_4} HOCH_2CH_2\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_2OH + 2CH_3OH$

15.6 El *cis*-2-buteno forma el estereoisómero meso del 2,3-butanodiol:

$$\text{cis-}CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ HO^-]{OsO_4,\ (CH_3)_3COOH} \text{(Fischer: } CH_3;\ H\text{—}OH;\ H\text{—}OH;\ CH_3)$$

El *trans*-2-buteno produce cantidades iguales de los dos enantiómeros del diol quiral:

$$\text{trans-}CH_3CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[(CH_3)_3COH,\ HO^-]{OsO_4,\ (CH_3)_3COOH} \text{(Fischer: } CH_3;\ H\text{—}OH;\ HO\text{—}H;\ CH_3) + \text{(Fischer: } CH_3;\ HO\text{—}H;\ H\text{—}OH;\ CH_3)$$

15.7 *R*

15.8 **Paso 1:**

$$H\ddot{O}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\text{—}\ddot{O}H + H\text{—}\ddot{O}SO_2OH \longrightarrow H\ddot{O}CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2\text{—}\overset{+}{O}H_2 + {}^{-}:\ddot{O}SO_2OH$$

Paso 2:

(ciclación intramolecular con pérdida de agua) $\longrightarrow$ (ion oxonio cíclico de seis miembros, $\overset{+}{O}$—H) $+ H_2O$

Paso 3:

(ion oxonio cíclico, $\overset{+}{O}$—H) $+ {}^{-}:\ddot{O}SO_2OH \longrightarrow$ (tetrahidropirano) $+ H\text{—}\ddot{O}SO_2OH$

15.9 *b*) $CH_3O\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—}C_6H_4\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_3$

15.10 $(CH_3)_3C$–ciclohexano–OH (axial) $\xrightarrow{\text{anhídrido acético}}$ $(CH_3)_3C$–ciclohexano–$O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (axial)

$(CH_3)_3C$–ciclohexano–OH (ecuatorial) $\xrightarrow{\text{anhídrido acético}}$ $(CH_3)_3C$–ciclohexano–$O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ (ecuatorial)

15.11 $O_2NOCH_2CHCH_2ONO_2$ (con ONO_2 unido al C central)

15.12 *b*) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_5CH_3$ *c*) $CH_3(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

15.13 *b*) Uno; *c*) ninguno

15.14 *b*) $(CH_3)_2CHCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$ *c*) ciclopentanona (ciclo=O) + $H\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

15.15 $CH_3CHCH_2CH_2SH$ (con CH_3 en C-3) — 3-Metil-1-butanotiol

$H_3C(H)C{=}C(H)CH_2SH$ — *cis*-2-Buten-1-tiol

$H(H_3C)C{=}C(H)CH_2SH$ — *trans*-2-Buten-1-tiol

15.16 $CH_3(CH_2)_4CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{\text{HBr}} CH_3(CH_2)_4CH_2Br \xrightarrow[\text{etanol}]{\text{KSH}} CH_3(CH_2)_4CH_2SH$

1-Hexanol → 1-Bromohexano → 1-Hexanotiol

15.17 El pico en *m*/*z* 70 corresponde a la pérdida de agua del ion molecular. Los picos en *m*/*z* 59 y 73 corresponden a las siguientes fragmentaciones:

$H_3C-C(\overset{+\cdot}{O}H)(CH_3)-CH_2CH_3$ (ruptura del enlace C–CH_2CH_3: 59; ruptura del enlace H_3C–C: 73)

CAPÍTULO 16

16.1 *b*) $H_2C\text{—}CHCH_2Cl$ (con O formando el epóxido) *c*) $H_2C\text{—}CHCH{=}CH_2$ (con O formando el epóxido)

16.2 1,2-Epoxibutano, 2 546 kJ/mol; tetrahidrofurano, 2 499 kJ/mol

16.3 Los éteres pueden formar puentes de hidrógeno con el agua; los alcanos no; por consiguiente, el compuesto más soluble en agua es el éter.

Tetrahidrofurano (más soluble en agua)

$\overset{\delta-}{O}\cdots\overset{\delta+}{H}-O-H$

Puente de hidrógeno entre tetrahidrofurano y agua

16.4 1,4-Dioxano

16.5 $(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_2\overset{+}{C}-CH_3 \xrightarrow{H\ddot{O}CH_3} (CH_3)_3C-\overset{+}{\ddot{O}}CH_3(H) \xrightarrow{-H^+} (CH_3)_3C\ddot{O}CH_3$

16.6 $C_6H_5CH_2ONa + CH_3CH_2Br \longrightarrow C_6H_5CH_2OCH_2CH_3 + NaBr$
y $CH_2CH_2ONa + C_6H_5CH_2Br \longrightarrow C_6H_5CH_2OCH_2CH_3 + NaBr$

16.7 *b*) $(CH_3)_2CHONa + H_2C{=}CHCH_2Br \longrightarrow H_2C{=}CHCH_2OCH(CH_3)_2 + NaBr$
c) $(CH_3)_3COK + C_6H_5CH_2Br \longrightarrow (CH_3)_3COCH_2C_6H_5 + KBr$

16.8 $CH_3CH_2OCH_2CH_3 + 6O_2 \longrightarrow 4CO_2 + 5H_2O$

16.9 *b*) $C_6H_5CH_2OCH_2C_6H_5$ *c*) tetrahidropirano (anillo de seis miembros con O)

16.10 (mecanismo de reacción del tetrahidrofurano con HI)

$$\text{THF} + HI \rightleftharpoons \text{THF–}H^{+} + I^{-}$$

$$I^{-} + \text{THF–}H^{+} \longrightarrow I(CH_2)_4OH$$

$$I(CH_2)_4OH + HI \rightleftharpoons I(CH_2)_4OH_2^{+} + I^{-}$$

$$I(CH_2)_4OH_2^{+} + I^{-} \longrightarrow I(CH_2)_4I + H_2O$$

16.11 2*R*,3*R*

16.12 Sólo el epóxido trans es quiral. Tal como se forman en esta reacción, ninguno de los productos es ópticamente activo.

16.13 *b*) $N_3CH_2CH_2OH$ *c*) $HOCH_2CH_2OH$ *d*) $C_6H_5CH_2CH_2OH$
e) $CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2OH$

16.14 El compuesto B

16.15 El compuesto A

16.16 El *trans*-2-buteno forma *meso*-2,3-butanodiol por epoxidación seguida por hidrólisis catalizada por ácido. El *cis*-2-buteno forma *meso*-2,3-butanodiol por hidroxilación con tetróxido de osmio.

16.17 El producto tiene la configuración *S*.

$$C_6H_5S-C(H)(CH_3)(CH_2)_5CH_3$$

16.18 El sulfóxido de fenil vinilo es quiral. La fenil vinil sulfona es aquiral.

16.19 CH_3SCH_3 + $CH_3(CH_2)_{10}CH_2I$ formará la misma sal de sulfonio. Esta combinación no es tan efectiva como CH_3I + $CH_3(CH_2)_{10}CH_2SCH_3$, porque el mecanismo de reacción es S_N2, y el CH_3I es más reactivo que el $CH_3(CH_2)_{10}CH_2I$ en reacciones de este tipo, porque está menos impedido.

16.20 $H_2C{=}\overset{+}{O}CH(CH_3)CH_2CH_3$

CAPÍTULO 17

17.1 *b*) Pentanodial; *c*) 2,3-dihidroxipropanal; *d*) 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído

17.2 *b*) 2-Metil-3-pentanona; *c*) 4,4-dimetil-2-pentanona; *d*) 4-penten-2-ona

17.3 $C_6H_5CH{=}O^{\delta-}\cdots H^{\delta+}{-}OH$

17.4 No. Los ácidos carboxílicos son inertes frente a la hidrogenación catalítica.

17.5

$$CH_3COOH \xrightarrow[\text{2. } H_2O]{\text{1. } LiAlH_4} CH_3CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PCC} CH_3CHO$$

$$CH_3CH_2OH \xrightarrow[\text{calor}]{HBr} CH_3CH_2Br \xrightarrow[\text{éter dietílico}]{Mg} CH_3CH_2MgBr$$

$$CH_3CH_2MgBr + CH_3CHO \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. éter dietílico}} CH_3CH(OH)CH_2CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{PCC} CH_3COCH_2CH_3$$

17.6 $Cl_3CCH(OH)_2$

17.7 $H_2C{=}C(CH_3)C{\equiv}N$

17.8 La cianohidrina y la cetona derivadas de la ginocardina tienen las estructuras indicadas.

HO, C≡N, OH, OH — O, OH, OH

17.9 Paso 1: $C_6H_5CH{=}O + H{-}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)H \rightleftharpoons C_6H_5CH{=}\overset{+}{O}{-}H + :O(CH_2CH_3)H$

Paso 2: $C_6H_5CH{=}\overset{+}{O}{-}H + :O(CH_2CH_3)H \rightleftharpoons C_6H_5CH(OH){-}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)H$

Paso 3: $C_6H_5CH(OH){-}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)H + :O(CH_2CH_3)H \rightleftharpoons C_6H_5CH(OH){-}OCH_2CH_3 + H{-}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)H$

Paso 4: $C_6H_5C(H)(HO){-}OCH_2CH_3 + H{-}\overset{+}{O}(CH_2CH_3)H \rightleftharpoons C_6H_5C(H)(H\overset{+}{O}H){-}OCH_2CH_3 + :O(CH_2CH_3)H$

Paso 5: $C_6H_5CH(\overset{+}{O}H_2){-}OCH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5\overset{+}{C}H{-}OCH_2CH_3 + H{-}O{-}H$

17.10 *b)* O, O, C_6H_5, H *c)* O, O, $(CH_3)_2CHCH_2$, CH_3 *d)* H_3C, CH_3, O, O, $(CH_3)_2CHCH_2$, CH_3

17.11 Paso 1: $C_6H_5CH(OCH_2CH_3){-}OCH_2CH_3 + H{-}\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons C_6H_5CH(\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3){-}OCH_2CH_3 + :OH_2$

Paso 2: $C_6H_5CH(\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3){-}OCH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5\overset{+}{C}H{-}OCH_2CH_3 + :O(CH_2CH_3)H$

Paso 3: $C_6H_5\overset{+}{C}H{-}OCH_2CH_3 + :OH_2 \rightleftharpoons C_6H_5CH(\overset{+}{O}H_2){-}OCH_2CH_3$

Paso 4: $C_6H_5CH(\overset{+}{O}H_2)\ddot{O}CH_2CH_3 + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons C_6H_5CH(\ddot{O}H)\ddot{O}CH_2CH_3 + H_3O^+$

Paso 5: $C_6H_5CH(\ddot{O}H)\ddot{O}CH_2CH_3 + H_3O^+ \rightleftharpoons C_6H_5CH(\ddot{O}H)\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3 + H_2\ddot{O}:$

Paso 6: $C_6H_5CH(\ddot{O}H)\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5CH{=}\overset{+}{\ddot{O}}H + HOCH_2CH_3$

Paso 7: $C_6H_5CH{=}\overset{+}{O}H + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons C_6H_5CH{=}O + H_3O^+$

17.12 $CH_3C(O)C_6H_4COOH \xrightarrow{HOCH_2CH_2OH,\ H^+,\ calor}$ (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)$C_6H_4COOH \xrightarrow{1.\ LiAlH_4;\ 2.\ H_2O}$ (2-metil-1,3-dioxolan-2-il)$C_6H_4CH_2OH \xrightarrow{H_2O,\ H^+,\ calor} CH_3C(O)C_6H_4CH_2OH$

17.13 *b*) $C_6H_5CH(OH)NHCH_2CH_2CH_2CH_3 \longrightarrow C_6H_5CH{=}NCH_2CH_2CH_2CH_3$

c) 1-OH-1-$NHC(CH_3)_3$-ciclohexano $\longrightarrow$ ciclohexilideno$=NC(CH_3)_3$

d) $C_6H_5C(OH)(CH_3){-}NH{-}C_6H_{11} \longrightarrow C_6H_5C(CH_3){=}N{-}C_6H_{11}$

17.14 Las dos posibilidades están en equilibrio entre sí.

5-hidroxipirrolidina-2-CO_2H (H, HO en C-5; N–H) $\rightleftharpoons O{=}CH{-}CH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$

17.15 *b*) $CH_3CH_2C(OH)(NC_4H_8)CH_2CH_3 \longrightarrow CH_3CH{=}C(NC_4H_8)CH_2CH_3$ (N = pirrolidina)

c) $C_6H_5C(OH)(NC_5H_{10})CH_3 \longrightarrow C_6H_5C(NC_5H_{10}){=}CH_2$ (N = piperidina)

17.16 *b*) $CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH{=}CH_2$ *c*) ciclohexil$-C(=CH_2)CH_3$

17.17 $(C_6H_5)_3P{=}CH_2$

17.18 *b*) $CH_3CH_2CH_2CH(=O) + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{\ddot{C}}H_2$ o $HCH(=O) + CH_3CH_2CH_2\overset{-}{\ddot{C}}H-\overset{+}{P}(C_6H_5)_3$

17.19 $CH_3CH(Br)CH_2CH_3 + (C_6H_5)_3P: \longrightarrow CH_3CH(\overset{+}{P}(C_6H_5)_3)CH_2CH_3\ Br^-$

$CH_3CH(\overset{+}{P}(C_6H_5)_3)CH_2CH_3\ Br^- \xrightarrow[DMSO]{NaCH_2S(=O)CH_3} CH_3\overset{-}{\ddot{C}}(\overset{+}{P}(C_6H_5)_3)CH_2CH_3$

17.20 Diasterómeros. La reacción es diasteroselectiva.

17.21 ciclohexil$-CCH_3(=O)$ + $C_6H_5COOH(=O)$ $\longrightarrow$ ciclohexil$-C(OH)(CH_3)-OOC(=O)C_6H_5$

ciclohexil$-C(CH_3)(OH)-O-OC(=O)C_6H_5$ $\longrightarrow$ $H_3C-C(=O)-O-$ciclohexilo + $HOC(=O)C_6H_5$

CAPÍTULO 18

18.1 *b*) $H-\ddot{\underset{..}{O}}:^- + (CH_3)_2CHCH(H)-CH(=\ddot{O}:) \rightleftharpoons H-\ddot{O}:-H + (CH_3)_2CH-CH{=}CH-\ddot{O}:^-$

c) $H-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$ + ciclohexanona $\rightleftharpoons$ $H-\ddot{O}:-H$ + enolato de ciclohexanona

18.2 *b*) $C_6H_5C(=O)CH{=}C(O^-)CH_3 \longleftrightarrow C_6H_5C(=O)\overset{..}{\underset{-}{C}}HC(=O)CH_3 \longleftrightarrow C_6H_5C(O^-){=}CHC(=O)CH_3$

c) 2-(CH(O⁻)=)ciclohexanona $\longleftrightarrow$ 2-(CH=O)ciclohexanona (carbanión en C-2) $\longleftrightarrow$ 2-(CH=O)-1-O⁻-ciclohexeno

18.3 El metil-litio se une al grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas.

18.4 *b*) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(OH)—C(CH_3)(HC{=}O)CH_2CH_3$

$$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{CH}_3 \\ CH_3CH_2\underset{|}{C}HCH—CCH_2CH_3 \\ CH_3 \quad HC{=}O \end{array}$$

c) $(CH_3)_2CHCH_2CH(OH)—CH(HC{=}O)CH(CH_3)_2$

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ (CH_3)_2CHCH_2CH—CHCH(CH_3)_2 \\ HC{=}O \end{array}$$

18.5 *b*)

$$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \alpha \searrow \text{CH}_3 \\ CH_3CH_2CHCH—CCH_2CH_3 \\ CH_3 \quad HC{=}O \end{array}$$

No se puede deshidratar; no hay protones en el átomo de carbono α

c)

$$\begin{array}{c} (CH_3)_2CHCH_2CH{=}CCH(CH_3)_2 \\ HC{=}O \end{array}$$

18.6

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[H_2O,\ \text{calor}]{NaOH} CH_3CH_2CH_2CH{=}\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[Pt]{H_2} CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2OH$$

18.7

$$CH_3\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H + H_2C{=}\overset{:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H \longrightarrow CH_3\overset{^-:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H—CH_2\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H$$

$$CH_3\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H + CH_3CH{=}\overset{:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H \longrightarrow CH_3\overset{^-:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H—\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H$$

$$CH_3CH_2\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H + H_2C{=}\overset{:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H \longrightarrow CH_3CH_2\overset{^-:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H—CH_2\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H$$

$$CH_3CH_2\overset{:\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H + CH_3CH{=}\overset{:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H \longrightarrow CH_3CH_2\overset{^-:\ddot{O}:}{\overset{|}{C}}H—\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}H\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}H$$

18.8 *b*) $C_6H_5CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}C(CH_3)_3$ *c*) $C_6H_5CH{=}$(2-ciclohexanona, C=O adyacente)

18.9

(enolato de 2-metilciclohexanona, doble enlace hacia C6; O^-, CH_3) $\xrightarrow{C_6H_5CH_2Br}$ 2-bencil-6-metilciclohexanona ($C_6H_5CH_2$, O, CH_3)

+

(enolato de 2-metilciclohexanona, doble enlace hacia C2; O^-, CH_3) $\xrightarrow{C_6H_5CH_2Br}$ 2-bencil-2-metilciclohexanona (O, CH_3, $CH_2C_6H_5$)

18.10 *b*) $C_6H_5\overset{OH}{\overset{|}{C}}{=}CH_2$ *c*) (ciclohexeno con —OH y CH_3 en los carbonos del doble enlace) y (ciclohexeno con —OH en el doble enlace y CH_3 en el carbono adyacente)

18.11 La conjugación es más importante. La 1,3-ciclohexanodiona existe principalmente en su forma enólica, a pesar de que es imposible el puente de hidrógeno intramolecular, por la distancia entre el grupo carbonilo y el grupo —OH enólico.

O O

$\rightleftharpoons$

O OH

18.12 *b*) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH{=}\overset{HO}{\overset{|}{C}}CH_3$ y $C_6H_5\overset{OH}{\overset{|}{C}}{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

18.13 $ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ y $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$

18.14 $H_2C{=}\overset{OH}{\overset{|}{C}}CH_2CH_3 \xrightarrow{Cl_2} ClCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ $CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}}{=}CHCH_3 \xrightarrow{Cl_2} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$

18.15 $H_2C{=}\overset{:\ddot{O}H}{\overset{|}{C}}CH_2CH_3$ + $:\ddot{Cl}{-}\ddot{Cl}:$ $\longrightarrow$ $:\ddot{Cl}CH_2\overset{^+\ddot{O}H}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$ $:\ddot{Cl}:^-$ $CH_3\overset{:\ddot{O}H}{\overset{|}{C}}{=}CHCH_3$ + $:\ddot{Cl}{-}\ddot{Cl}:$ $\longrightarrow$ $CH_3\overset{^+\ddot{O}H}{\overset{\|}{C}}\underset{:\ddot{Cl}:}{\underset{|}{C}}HCH_3 + :\ddot{Cl}:^-$

18.16 Intercambio de hidrógeno-deuterio en el carbono a a través del enolato:

$$(CH_3O)_2C_6H_3{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + 5D_2O \xrightarrow{K_2CO_3} (CH_3O)_2C_6H_3{-}CD_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CD_3$$

18.17 El producto es quiral, pero se forma como mezcla racémica, porque proviene de un intermediario aquiral (el enol); en consecuencia, no es ópticamente activo.

18.18 $CH_3\underset{CH_2}{\underset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$

18.19 La acroleína ($H_2C{=}CHCH{=}O$) sufre adición conjugada con la azida de sodio en solución acuosa, para formar $N_3CH_2CH_2CH{=}O$. El propanal no es un compuesto carbonílico α,β-insaturado, y no puede participar en una adición conjugada.

18.20 $C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_2CH_2\overset{\|}{\underset{O}{C}}CH_3}{\underset{|}{C}}HC_6H_5$ y

H C_6H_5 O H_3C HO C_6H_5

18.21 $CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + LiCu(CH_3)_2$

CAPÍTULO 19

19.1 *b*) Ácido (*E*)-2-butenoico; *c*) ácido etanodioico; *d*) ácido *p*-metilbenzoico o ácido 4-metilbenzoico.

19.2 *b*) $\frac{[\text{lactato}]}{[\text{ácido láctico}]} = 0.04$

19.3 *b*) $CH_3CO_2H + (CH_3)_3CO^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + (CH_3)_3COH$
La posición del equilibrio está hacia la derecha. $K = 10^{13.3}$

c) $CH_3CO_2H + Br^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + HBr$
La posición del equilibrio está hacia la izquierda. $K = 10^{-10.5}$

d) $CH_3CO_2H + HC{\equiv}C{:}^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + HC{\equiv}CH$
La posición de equilibrio está hacia la derecha, $K = 10^{21.3}$

e) $CH_3CO_2H + NO_3^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + HNO_3$
La posición de equilibrio está hacia la izquierda. $K = 10^{-6.1}$

f) $CH_3CO_2H + H_2N^- \rightleftharpoons CH_3CO_2^- + NH_3$
La posición de equilibrio está hacia la derecha. $K = 10^{31.3}$

19.4 *b*) $CH_3CH(OH)CO_2H$ *c*) $CH_3C(=O)CO_2H$ *d*) $CH_3S(=O)_2CH_2CO_2H$

19.5 $HC{\equiv}CCO_2H$

19.6 La "K_1 real" del ácido carbónico es 1.4×10^{-4}.

19.7 *b*) La conversión que se efectúa pasando por el nitrilo es satisfactoria.

$$HOCH_2CH_2Cl \xrightarrow{NaCN} HOCH_2CH_2CN \xrightarrow{\text{hidrólisis}} HOCH_2CH_2CO_2H$$

Como el 2-cloroetanol tiene un protón unido con el oxígeno, no es un sustrato adecuado para convertirse en un reactivo de Grignard estable.

c) El procedimiento con un reactivo de Grignard es satisfactorio.

$$(CH_3)_3CCl \xrightarrow{Mg} (CH_3)_3CMgCl \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CO_2} (CH_3)_3CCO_2H$$

La reacción del cloruro de *ter*-butilo con ion cianuro se efectúa por eliminación, más que por sustitución.

19.8 El agua marcada con ^{18}O se adiciona al ácido benzoico para formar el intermediario tetraédrico de abajo. Este intermediario puede perder H_2O no marcada, para formar ácido benzoico que contiene ^{18}O.

$$C_6H_5C(={}^{18}O)OH \xleftarrow{-H_2O} C_6H_5C(OH)_2{-}^{18}OH \xrightarrow{-H_2O} C_6H_5C(=O){-}^{18}OH$$

19.9 *b*) $HOCH_2(CH_2)_{13}CO_2H$; *c*) [estructura: anillo de ciclohexano con sustituyentes $HOCH_2$, $CH{=}CH_2$, OH, HO_2C, H_2C, H, OH, CH_2, CO_2H]

19.10 $$CH_3(CH_2)_{15}CH_2CO_2H \xrightarrow[PCl_3]{Br_2} CH_3(CH_2)_{15}CH(Br)CO_2H \xrightarrow[\text{acetona}]{NaI} CH_3(CH_2)_{15}CH(I)CO_2H$$

19.11 *b*) $CH_3(CH_2)_6CH_2CO_2H$ pasando por $CH_3(CH_2)_6CH(COOH)_2$ [estado de transición cíclico: HO–C=O, H, C–O, O]

c) $C_6H_5CH(CH_3)CO_2H$ pasando por [intermediate structure: $C_6H_5C(CH_3)(COOH)_2$ with curved arrows]

19.12 *b*) $CH_3C(=O)C(CH_3)_2COOH$ $\xrightarrow{-CO_2}$ $CH_3C(OH)=C(CH_3)CH_3$ $\longrightarrow$ $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH(CH_3)_2$

CAPÍTULO 20

20.1 *b*) $CH_3CH_2CH(C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH(C_6H_5)CH_2CH_3$

c) $CH_3CH_2CH(C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_2CH_2CH_3$

d) $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH(C_6H_5)CH_2CH_3$

e) $CH_3CH_2CH(C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$

f) $CH_3CH_2CH(C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CH_3$

g) $CH_3CH_2CH(C_6H_5)C{\equiv}N$

20.2 En las amidas, la rotación en torno al enlace carbono-nitrógeno es lenta. Los grupos metilo de la *N*,*N*-dimetilformamida no son equivalentes, porque uno es cis respecto al oxígeno y el otro cis respecto al hidrógeno.

20.3 *b*) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5$ *c*) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$ *d*) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_3$

e) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}N(CH_3)_2$ *f*) $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$

20.4 *b*) $B{:}$ + $C_6H_5C(OH)(Cl)O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 \longrightarrow C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 + \overset{+}{B}{-}H + Cl^-$

c) $B{:}$ + $C_6H_5C(OH)(Cl)OCH_2CH_3 \longrightarrow C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 + \overset{+}{B}{-}H + Cl^-$

d) $B{:}$ + $C_6H_5C(OH)(Cl)NHCH_3 \longrightarrow C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_3 + \overset{+}{B}{-}H + Cl^-$

e) $C_6H_5C(OH)(Cl)N(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5C(=O)N(CH_3)_2 + \overset{+}{B}—H + Cl^-$ (B: toma el H del OH)

f) $C_6H_5C(OH)(Cl)OH \longrightarrow C_6H_5C(=O)OH + \overset{+}{B}—H + Cl^-$ (B: toma el H del OH)

20.5 *b*) $CH_3C(=O)NH_2 + CH_3CO_2^- \ \overset{+}{N}H_4$ *c*) o-$C_6H_4[C(=O)N(CH_3)_2][CO_2^-]$ $H_2\overset{+}{N}(CH_3)_2$

d) o-$C_6H_4(CO_2^- \ Na^+)_2$

20.6 *b*) $CH_3C(OH)(NH_2)—OC(=O)CH_3$ *c*) (lactona de benceno con HO y $N(CH_3)_2$ en el carbono 1) *d*) (lactona de benceno con HO y OH en el carbono 1)

20.7 $HOCH_2CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$ ($C_5H_{12}O_3$) y CH_3CO_2H

20.8 **Paso 1:** Protonación del oxígeno carbonílico

$$C_6H_5C(=\ddot{O}:)\ddot{O}CH_2CH_3 + H—\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)\ddot{O}CH_2CH_3 + :\ddot{O}H_2$$

Paso 2: Adición nucleofílica de agua

$$:\ddot{O}H_2 + C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)\ddot{O}CH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5C(:\ddot{O}H)(\overset{+}{O}H_2)—\ddot{O}CH_2CH_3$$

Paso 3: Desprotonación del ion oxonio para llegar a la forma neutra del intermediario tetraédrico

$$C_6H_5C(:\ddot{O}H)(\overset{+}{O}H_2)—\ddot{O}CH_2CH_3 + :\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons C_6H_5C(:\ddot{O}H)(H\ddot{O}:)—\ddot{O}CH_2CH_3 + H—\overset{+}{O}H_2$$

Paso 4: Protonación del oxígeno del etóxido

$$C_6H_5C(OH)(OH)-\ddot{O}CH_2CH_3 + H-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow C_6H_5C(OH)(OH)-\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3 + :\ddot{O}H_2$$

Paso 5: Disociación de la forma protonada del intermediario tetraédrico

$$C_6H_5C(OH)(OH)-\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5C(=\overset{+}{O}H)OH + H\ddot{O}CH_2CH_3$$

Paso 6: Desprotonación de la forma protonada del ácido benzoico

$$C_6H_5C(=\overset{+}{O}-H)OH + :\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons C_6H_5C(=\ddot{O})OH + H-\overset{+}{O}H_2$$

20.9 El oxígeno carbonílico de la lactona se marcó con ^{18}O.

20.10 $CH_3(CH_2)_{12}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O-CH_2-CH(O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_{12}CH_3)-CH_2-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_{12}CH_3$

20.11 La marca isotópica apareció en el ion acetato.

20.12 **Paso 1:** Adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo

$$H\ddot{O}:^- + C_6H_5C(=\ddot{O})\ddot{O}CH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5C(:\ddot{O}:^-)(OH)-\ddot{O}CH_2CH_3$$

Paso 2: Transferencia de protón del agua, para formar la forma neutra del intermediario tetraédrico

$$C_6H_5C(:\ddot{O}:^-)(OH)-\ddot{O}CH_2CH_3 + H-\ddot{O}H \rightleftharpoons C_6H_5C(OH)(OH)-\ddot{O}CH_2CH_3 + {}^-:\ddot{O}H$$

Paso 3: Disociación del intermediario tetraédrico promovida por el ion hidróxido

$$H\ddot{O}:^- + C_6H_5C(O-H)(OH)-\ddot{O}CH_2CH_3 \rightleftharpoons H\ddot{O}H + C_6H_5C(=\ddot{O})\ddot{O}H + {}^-:\ddot{O}CH_2CH_3$$

Paso 4: Pasos de transferencia de protones para formar etanol y ion benzoato

$$CH_3CH_2\ddot{O}:^- + H-\ddot{O}H \longrightarrow CH_3CH_2\ddot{O}H + {}^-:\ddot{O}H$$

$$C_6H_5C(=\ddot{O})\ddot{O}-H + {}^-:\ddot{O}H \longrightarrow C_6H_5C(=\ddot{O})\ddot{O}:^- + H\ddot{O}H$$

20.13 $CH_3NHC(=O)CH_2CH_2CH(OH)CH_3$

O over C (C=O); OH on the CH:

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \| \\ CH_3NH\text{C}CH_2CH_2\text{C}HCH_3 \\ \quad\quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad\quad OH \end{array}$$

20.14

$$\begin{array}{c} OH \\ | \\ CH_3CSCH_2CH_2OC_6H_5 \\ | \\ OCH_3 \end{array}$$

20.15 La propanamida puede formar la mayor cantidad de puentes de hidrógeno, y tendrá el punto de ebullición más alto, seguida por la *N*-metilacetamida. La *N,N*-dimetilformamida no tiene grupos N—H disponibles para formar puentes de hidrógeno, y tiene el punto de ebullición más bajo.

20.16 *b*) $CH_3C(=O)OC(=O)CH_3 + 2CH_3NH_2 \longrightarrow CH_3C(=O)NHCH_3 + CH_3C(=O)O^- \; CH_3\overset{+}{N}H_3$

c) $HC(=O)OCH_3 + HN(CH_3)_2 \longrightarrow HC(=O)N(CH_3)_2 + CH_3OH$

20.17 **Paso 1:** Protonación del oxígeno carbonílico

$$CH_3C(=\ddot{O}\!:)\ddot{N}HC_6H_5 + H{-}\overset{+}{\ddot{O}}H_2 \rightleftharpoons CH_3C(=\overset{+}{O}H)\ddot{N}HC_6H_5 + :\ddot{O}H_2$$

Paso 2: Adición nucleofílica de agua

$$:\ddot{O}H_2 + CH_3C(=\overset{+}{O}H)\ddot{N}HC_6H_5 \rightleftharpoons CH_3C(:\ddot{O}H)(\ddot{N}HC_6H_5)(\overset{+}{\ddot{O}}H_2)$$

Paso 3: Desprotonación del ion oxonio, para producir la forma neutra del intermediario tetraédrico

$$CH_3C(:\ddot{O}H)(\ddot{N}HC_6H_5)(\overset{+}{\ddot{O}}H_2) + :\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons CH_3C(:\ddot{O}H)_2\ddot{N}HC_6H_5 + H{-}\overset{+}{\ddot{O}}H_2$$

Paso 4: Protonación del grupo amino del intermediario tetraédrico

$$CH_3C(:\ddot{O}H)_2\ddot{N}HC_6H_5 + H{-}\overset{+}{\ddot{O}}H_2 \rightleftharpoons CH_3C(:\ddot{O}H)_2\overset{+}{N}H_2C_6H_5 + :\ddot{O}H_2$$

Paso 5: Disociación de la forma protonada en N del intermediario tetraédrico

$$CH_3C(:\ddot{O}H)_2\overset{+}{N}H_2C_6H_5 \rightleftharpoons CH_3C(=\overset{+}{O}H)\ddot{O}H + H_2\ddot{N}C_6H_5$$

Paso 6: Procesos de transferencia de protones

$$H_2\overset{+}{O}{-}H + H_2\ddot{N}C_6H_5 \rightleftharpoons H_2\ddot{O}: + H_3\overset{+}{N}C_6H_5$$

$$CH_3C(=\overset{+}{O}H)\ddot{O}H + H_2\ddot{O}: \rightleftharpoons CH_3C(=O)\ddot{O}H + H{-}\overset{+}{O}H_2$$

20.18 Paso 1: Adición nucleofílica del ion hidróxido al grupo carbonilo

$$HO^- + HC(=O)\ddot{N}(CH_3)_2 \longrightarrow HC(O^-)(OH){-}\ddot{N}(CH_3)_2$$

Paso 2: Transferencia de un protón para llegar a la forma neutra del intermediario tetraédrico

$$HC(O^-)(OH){-}\ddot{N}(CH_3)_2 + H{-}\ddot{O}H \longrightarrow HC(OH)(OH){-}\ddot{N}(CH_3)_2 + {}^-:\ddot{O}H$$

Paso 3: Transferencia de un protón del agua al nitrógeno del intermediario tetraédrico

$$HC(OH)(OH){-}\ddot{N}(CH_3)_2 + H{-}\ddot{O}H \rightleftharpoons HC(OH)(OH){-}\overset{+}{N}H(CH_3)_2 + {}^-:\ddot{O}H$$

Paso 4: Disociación de la forma protonada en N del intermediario tetraédrico

$$HO^- + HC(OH)(OH){-}\overset{+}{N}H(CH_3)_2 \rightleftharpoons H_2\ddot{O}: + HC(=O)\ddot{O}H + H\ddot{N}(CH_3)_2$$

Paso 5: Formación irreversible del ion formiato

$$HC(=O)\ddot{O}{-}H + {}^-:\ddot{O}H \longrightarrow HC(=O)\ddot{O}:^- + H\ddot{O}H$$

20.19 $CH_3CH_2OH \xrightarrow[H_2SO_4,\ calor]{Na_2Cr_2O_7,\ H_2O} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH \xrightarrow[2.\ NH_3]{1.\ SOCl_2} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2 \xrightarrow{P_4O_{10}} CH_3C{\equiv}N$

$CH_3CH_2OH \xrightarrow[o\ HBr]{PBr_3} CH_3CH_2Br \xrightarrow{NaCN} CH_3CH_2CN$

20.20 En medio ácido, el nitrilo se protona en el nitrógeno. La adición nucleofílica de agua forma un iminoácido.

$$H_2\ddot{O} + RC{\equiv}\overset{+}{N}{-}H \rightleftharpoons RC(\overset{+}{O}H_2)(=\ddot{N}H) \underset{H_3O^+}{\overset{H_2O}{\rightleftharpoons}} RC(\ddot{O}H)(=\ddot{N}H)$$

Una serie de transferencias de protones convierte el iminoácido en una amida.

$$RC(\ddot{O}H)=\ddot{N}H + H-\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons RC(\ddot{O}-H)=\overset{+}{N}H_2 + :\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons RC(=\ddot{O}:)\ddot{N}H_2 + H-\overset{+}{O}H_2$$

20.21 $CH_3CH_2CN + C_6H_5MgBr \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+\text{, calor}]{\text{1. éter dietílico}} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$

La imina intermediaria es $C_6H_5\overset{NH}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$.

CAPÍTULO 21

21.1 El benzoato de etilo no puede sufrir la condensación de Claisen.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{CH_2CH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Producto de la condensación de Claisen del pentanoato de etilo

$$C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{C_6H_5}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3$$

Producto de la condensación de Claisen del fenilacetato de etilo

21.2 *b*) 2-(etoxicarbonil)-5-metilciclohexanona: anillo de ciclohexanona con $C(=O)OCH_2CH_3$ en el carbono α y CH_3 — O, C, OCH_2CH_3, CH_3

c) O, C, OCH_2CH_3, CH_3 — anillo de ciclopentanona con $C(=O)OCH_2CH_3$ en un carbono α y CH_3 en el otro carbono α

21.3 *b*) $C_6H_5\underset{\underset{O}{\|}{C}OCH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}\overset{OO}{\overset{\|\|}{CC}}OCH_2CH_3$ *c*) $C_6H_5\underset{\underset{O}{\|}{C}OCH_2CH_3}{\underset{|}{C}H}\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$

21.4 $H_3C-\overset{-}{\ddot{C}H}$, $C(=O)$, CH_2, CH_2, $CH_3CH_2O-C(=\ddot{O}:)$ $\longrightarrow$ H_3C-(ciclopentanona) con $CH_3CH_2\ddot{O}:$ y $:\ddot{O}:^-$

H_3C-(ciclopentanona) con $CH_3CH_2\ddot{O}:$ y $:\ddot{O}:^-$ $\longrightarrow$ H_3C-(ciclopentano-1,3-diona, O y $:O$) $+ \; ^-:\ddot{O}CH_2CH_3$

21.5 $CH_3CH_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+]{\text{1. } NaOCH_2CH_3}$ (ciclopentanona)$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \text{ 3. calor}]{\text{1. } HO^-\text{, } H_2O}$ ciclopentanona

21.6 *b*)

$$C_6H_5CH_2Br + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{3. } H_3O^+ \;\; \text{4. calor}]{\text{1. } NaOCH_2CH_3 \;\; \text{2. } HO^-,\, H_2O} C_6H_5CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$$

c)

$$H_2C{=}CHCH_2Br + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{3. } H_3O^+ \;\; \text{4. calor}]{\text{1. } NaOCH_2CH_3 \;\; \text{2. } HO^-,\, H_2O} H_2C{=}CHCH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$$

21.7 *b*)

$$CH_3(CH_2)_5CH_2Br + CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{NaOCH_2CH_3} CH_3(CH_2)_5CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2$$

$$\xrightarrow{\text{1. } HO^-,\, H_2O \;\; \text{2. } H_3O^+ \;\; \text{3. calor}} CH_3(CH_2)_5CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

c)

$$CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HCH_2Br + CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{NaOCH_2CH_3} CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HCH_2CH(COOCH_2CH_3)_2$$

$$\xrightarrow{\text{1. } HO^-,\, H_2O \;\; \text{2. } H_3O^+ \;\; \text{3. calor}} CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HCH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

d)

$$C_6H_5CH_2Br + CH_2(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{etanol}]{NaOCH_2CH_3}$$

$$C_6H_5CH_2CH(COOCH_2CH_3)_2 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \;\; \text{3. calor}]{\text{1. } HO^-,\, H_2O} C_6H_5CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$$

21.8

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3Br]{NaOCH_2CH_3} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}H\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[CH_3Br]{NaOCH_2CH_3}$$

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\underset{H_3C\;\;CH_3}{C}\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+ \;\; \text{3. calor}]{\text{1. } HO^-,\, H_2O} CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH(CH_3)_2$$

21.9

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3 + BrCH_2CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{NaOCH_2CH_3}$$

$$\text{(ciclopentano)}\!<\!\begin{matrix}\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \\ CO_2CH_2CH_3\end{matrix} \xrightarrow[\text{2. } H_3O^+,\ \text{calor}]{\text{1. } HO^-,\, H_2O} \text{(ciclopentano)}\!<\!\begin{matrix}\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \\ H\end{matrix}$$

21.10

$$\text{(cicloheptanona, C=O)}-CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$$

21.11 *b*) $C_6H_5CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow[\text{2. } CH_3I]{\text{1. LDA, THF}} C_6H_5CH(CH_3)CO_2CH_3$

c) ciclohexanona $\xrightarrow[\text{2. } C_6H_5CHO \text{ 3. } H_2O]{\text{1. LDA, THF}}$ 2-(CHC_6H_5 con OH)ciclohexanona

d) $CH_3CO_2C(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{2. ciclohexanona 3. } H_2O]{\text{1. LDA, THF}}$ 1-hidroxiciclohexil–$CH_2CO_2C(CH_3)_3$

CAPÍTULO 22

22.1 *b*) 1-Feniletanamina o 1-feniletilamina; *c*) 2-propen-1-amina o alilamina

22.2 *N*,*N*-Dimetilcicloheptanamina

22.3 Amina terciaria; *N*-etil-4-isopropil-*N*-metilanilina

22.4 $:NH_2$–C_6H_4–$\overset{+}{N}O_2$ $\longleftrightarrow$ $\overset{+}{N}H_2$=C_6H_4=$\overset{+}{N}(\ddot{O}^-)_2$

22.5 $\log(CH_3NH_3^+/CH_3NH_2) = 10.7 - 7 = 3.7$; $(CH_3NH_3^+/CH_3NH_2) = 10^{3.7} = 5\ 000$

22.6 La tetrahidroisoquinolina es una base más fuerte que la tetrahidroquinolina. El par electrónico no compartido de la tetrahidroquinolina está deslocalizado en el anillo aromático, y esta sustancia se parece a la anilina en su basicidad, mientras que la tetrahidroisoquinolina se parece a una alquilamina.

22.7 *b*) El par solitario del nitrógeno está deslocalizado en el grupo carbonilo por resonancia de la amida.

$C_6H_5\ddot{N}H{-}C(=O)CH_3 \longleftrightarrow C_6H_5\overset{+}{N}H{=}C(O^-)CH_3$

c) El grupo amino está conjugado con el grupo carbonilo a través del anillo aromático.

$H_2\ddot{N}{-}C_6H_4{-}C(=O)CH_3 \longleftrightarrow H_2\overset{+}{N}{=}C_6H_4{=}C(O^-)CH_3$

22.8 Una solución de cloruro de imidazolio 1 M es ácida. Una solución 1 M de imidazol es básica. Una solución que contenga iguales cantidades molares de imidazol y de cloruro de imidazolio tiene un pH de 7 y es neutra.

22.9 La unidad piridina de la nicotina es menos básica que el nitrógeno en el anillo de cinco miembros. Es el nitrógeno del anillo de cinco miembros el que está protonado en el ácido conjugado de la nicotina. El valor de pK_a del ácido conjugado es parecido al de un ion alquilamonio, aproximadamente 11.

22.10 $H_2C{=}CHCH_3 \xrightarrow[400°C]{Cl_2} H_2C{=}CHCH_2Cl \xrightarrow{NH_3} H_2C{=}CHCH_2NH_2$

22.11 La isobutilamina y la 2-feniletilamina se pueden preparar con la síntesis de Gabriel; la *ter*-butilamina, la *N*-metilbencilamina y la anilina no.

b) $(CH_3)_2CHCH_2Br$ + ftalimida potásica (NK) ⟶ N-$CH_2CH(CH_3)_2$ ftalimida $\xrightarrow{H_2NNH_2}$ $(CH_3)_2CHCH_2NH_2$ + ftalhidrazida (NH—NH)

d) $C_6H_5CH_2CH_2Br$ + ftalimida potásica (NK) ⟶ N-$CH_2CH_2C_6H_5$ ftalimida $\xrightarrow{H_2NNH_2}$ $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$ + ftalhidrazida (NH—NH)

22.12 *b*) Se prepara el *p*-isopropilnitrobenceno como en la parte *a*); después se reduce con H_2, Ni (o Fe + HCl o Sn + HCl, seguido de una base). *c*) Se prepara el isopropilbenceno como en la parte *a*); después se dinitra con $HNO_3 + H_2SO_4$; después se reducen ambos grupos nitro. *d*) Cloración del benceno con $Cl_2 + FeCl_3$; a continuación se nitra ($HNO_3 + H_2SO_4$), se separa el isómero para que se desea del isómero orto que no se desea, y se reduce. *e*) Acetilación del benceno con una reacción de Friedel-Crafts (cloruro de acetilo + $AlCl_3$); a continuación se nitra (HNO_3, H_2SO_4) y entonces se reduce el grupo nitro.

22.13 *b*) $C_6H_5CHO + C_6H_5CH_2NH_2 \xrightarrow{H_2,\ Ni} C_6H_5CH_2NHCH_2C_6H_5$

c) $C_6H_5CHO + (CH_3)_2NH \xrightarrow{H_2,\ Ni} C_6H_5CH_2N(CH_3)_2$

d) C_6H_5CHO + HN(piperidina) $\xrightarrow{H_2,\ Ni}$ $C_6H_5CH_2$—N(piperidina)

22.14 *b*) $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3){=}CH_2$ *c*) $H_2C{=}CH_2$

22.15 *b*) Se prepara la acetanilida como en la parte *a*); se dinitra (HNO_3, H_2SO_4); después se hidroliza la amida en ácido o en base. *c*) Se prepara la *p*-nitroacetanilida como en la parte *a*); a continuación se reduce el grupo nitro con H_2 (o Fe + HCl o Sn + HCl, seguido por base).

22.16 $(H_3C)_2\ddot{N}{-}\ddot{N}{=}\ddot{O}{:}$ ⟷ $(H_3C)_2\overset{+}{N}{=}\ddot{N}{-}\ddot{O}{:}^{-}$

22.17 El ion diazonio de la 2,2-dimetilpropilamina se rearregla mediante un desplazamiento de metilo, al perder el nitrógeno, para formar el catión 1,1-dimetilpropilo.

$$CH_3C(CH_3)_2CH_2NH_2 \xrightarrow{HONO} CH_3C(CH_3)_2{-}CH_2{-}\overset{+}{N}{\equiv}N \xrightarrow{-N_2} CH_3\overset{+}{C}(CH_3)CH_2CH_3$$

22.18 Intermediarios: benceno a nitrobenceno a *m*-bromonitrobenceno a *m*-bromoanilina a *m*-bromofenol. Reactivos: HNO_3, H_2SO_4; Br_2, $FeBr_3$; Fe, HCl y después HO^-; $NaNO_2$, H_2SO_4, H_2O; después calentar en H_2O.

22.19 Se prepara *m*-bromoanilina como en el problema 22.18; después $NaNO_2$, HCl, H_2O seguida de KI.

22.20 Intermediarios: benceno a etil fenil cetona a etil *m*-nitrofenil cetona a *m*-aminofenil etil cetona a etil *m*-fluorofenil cetona. Reactivos: cloruro de propanoílo, $AlCl_3$; HNO_3, H_2SO_4; Fe, HCl, después HO^-; $NaNO_2$, H_2O, HCl, después HBF_4, después calor.

22.21 Intermediarios: isopropilbenceno a *p*-isopropilnitrobenceno a *p*-isopropilanilina a *p*-isopropilacetanilida a 4-isopropil-2-nitroacetanilida a 4-isopropil-2-nitroanilina a *m*-isopropilnitrobenceno. Reactivos: HNO_3, H_2SO_4; Fe, HCl, después HO^-; cloruro de acetilo; HNO_3, H_2SO_4; hidrólisis en ácido o en base; $NaNO_2$, HCl, H_2O y CH_3CH_2OH o H_3PO_2.

22.22 Cloruro de bencenodiazonio y 1,3-bencenodiamina

CAPÍTULO 23

23.1 $C_6H_5CH_2Cl$

23.2 *b*) $SCH_2C_6H_5$, NO_2, NO_2 *c*) $NHCH_3$, NO_2, NO_2

23.3 CH_3O, F, $\ddot{O}^-$, $\overset{+}{N}$, $\ddot{O}^-$

23.4 OCH_2CH_3, Br, Br, NO_2

23.5 F, F, F, F, F, F + $^-:\ddot{O}CH_3$ ⟶ F, F, F, F, F, $:\ddot{O}CH_3$, $:\ddot{F}:$ ⟶ F, F, F, F, F, $\ddot{O}CH_3$ + $:\ddot{F}:^-$

23.6 El nitrógeno tiene una parte de la carga negativa en el intermediario aniónico que se forma en el paso de la adición nucleofílica, en la 4-cloropiridina, pero no en la 3-cloropiridina.

Y, Cl, H, H, H, $\ddot{N}^-$, H — es más estable y se forma con más rapidez que — H, H, Y, Cl, H, N, H

23.7

$:\ddot{Cl}:$ $\overset{+}{N}H_3$ $C\equiv N:$ $\longleftrightarrow$ $\longleftrightarrow$ $\longleftrightarrow$ $CH_3CH_2\ddot{S}$

23.8 Es imposible un bencino intermediario, porque ninguno de los carbonos orto respecto al grupo saliente pretendido tiene un protón.

23.9 3-Metilfenol y 4-metilfenol (*m*-cresol y *p*-cresol)

23.10 O

CAPÍTULO 24

24.1 *b*) OH, $CH_2C_6H_5$ *c*) OH, NO_2 *d*) OH, OH, Cl

24.2 El salicilato de metilo es el éster metílico del ácido *o*-hidroxibenzoico. Los puentes de hidrógeno intramoleculares (no intermoleculares) son responsables del punto de ebullición relativamente bajo.

H, O, O, C, OCH_3

24.3 *b*) El *p*-cianofenol es el ácido más fuerte, por la conjugación del grupo ciano con el oxígeno del fenóxido. *c*) El *o*-fluorofenol es el ácido más fuerte porque el sustituyente flúor, electronegativo, puede estabilizar mejor una carga negativa cuando hay menos enlaces entre él y el oxígeno del fenóxido.

24.4 $H_3C-C_6H_4-SO_3^- + {}^-:\ddot{O}H \longrightarrow H_3C-C_6H_4(OH)(SO_3^-) \xrightarrow{-SO_3^{2-}} H_3C-C_6H_4-OH$

24.5 $C_6H_5Cl + {}^-:\ddot{O}H \longrightarrow C_6H_4 + H_2O + Cl^-$

entonces $C_6H_4 + {}^-:\ddot{O}H \longrightarrow C_6H_4^- -OH \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-OH$

24.6 *b*) OH, $(CH_3)_3C$, CH_3, Br *c*) OH, $CH(CH_3)_2$, H_3C, N, O

d) 2-hidroxi-5-metilfenil con $\overset{O}{\|}CCH_2CH_3$ (OH, CH_3)

24.7 *b*) 2-naftol (OH) + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow{NaOH}$ naftil-$O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$ + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}ONa$

c) $C_6H_5OH + C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}Cl \longrightarrow C_6H_5O\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 + HCl$

24.8 $C_6H_5OCH_2\underset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

24.9 *p*-Fluoronitrobenceno y fenóxido de sodio

24.10 fenol (OH) con $\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}HCH{=}CH_2$ en posición orto

CAPÍTULO 25

25.1 *b*) L-Gliceraldehído; *c*) D-gliceraldehído

25.2 L-Eritrosa

25.3 CHO; H—OH; HO—H; HO—H; CH_2OH

25.4 L-(−)-Talosa. La configuración en C-5 es *S*.

25.5 *b*) α-L; *c*) α-D; *d*) β-D

25.6 *b*) $HOCH_2$, O, OH; H, H, HO, H; HO, H y $HOCH_2$, O, H; H, H, HO, OH; HO, H

c) H, O, OH; $HOCH_2$, OH, H, H; H, OH y H, O, H; $HOCH_2$, OH, H, OH; H, OH

25.7 *b*) HO, $HOCH_2$, OH, O; HO, OH *c*) $HOCH_2$, O, OH; HO, HO, OH

d) OH, O, OH; HO, OH

25.8 67% α, 33% β

25.9

CH₂OH / C=O / H—C—OH / CH₂OH   CH₂OH / C=O / HO—C—H / CH₂OH

25.10 *b*)

CHO / H—C—OH / H—C—OH / HO—C—H / HO—C—H / CH_3

25.11

configuración D

desoxi

cetona en la forma de cadena abierta

25.12

α β

25.13 Abajo se ve el mecanismo de la formación del β-metilglicósido. El mecanismo de formación del isómero α es igual, excepto que el metanol llega al carbocatión desde la dirección axial.

25.14

25.15 No. El producto es una forma meso aquiral.

25.16 Todos [*b*) a *f*)] dan reacción positiva.

25.17 L-Gulosa

25.18 El intermediario es un enodiol, $HOCH{=}C(OH)CH_2OP(O)(OH)_2$

25.19 *b*) Se requieren cuatro equivalentes de ácido peryódico. Se forma una molécula de formaldehído y cuatro moléculas de ácido fórmico a partir de cada molécula de D-ribosa.
c) Dos equivalentes

HOCH$_2$, HC=O, O, HC=O, OCH$_3$ + HCO_2H

d) Dos equivalentes

O=CH, O, OCH$_3$, H, CH=O, HC=O, H + $HCH{=}O$

CAPÍTULO 26

26.1 La hidrólisis forma $CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$ (2 moles) y (*Z*)-$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H$ (1 mol). La misma mezcla de productos se forma partiendo del 2,3-diesteari11-oleílglicerol.

26.2

$$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2R \xrightarrow{[H—(M)_n—H]} CH_3(CH_2)_7CH_2\underset{}{CH}(H—(M)_n)(CH_2)_7CO_2R + CH_3(CH_2)_7CH(H—(M)_n)CH_2(CH_2)_7CO_2R$$

$-[H—(M)_n—H]$ → Ésteres de los ácidos *cis* y *trans*-8-octadecenoico y 9-octadecenoico

$-[H—(M)_n—H]$ → Ésteres de los ácidos *cis* y *trans*-9-octadecenoico y 10-octadecenoico

26.3 $CH_3C(OH)(S—ACP)—SCoA$

26.4 $CH_3(CH_2)_{12}\overset{O}{\overset{\|}{C}}S—ACP \longrightarrow CH_3(CH_2)_{12}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}—ACP \longrightarrow$

$CH_3(CH_2)_{12}CH(OH)CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S—ACP \longrightarrow CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}S—ACP \longrightarrow CH_3(CH_2)_{12}CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S—ACP$

26.5 *R* en ambos casos

26.6 $CH_3(CH_2)_{14}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O(CH_2)_{15}CH_3$

26.7 El precursor biosintético de la PGE_1 es el ácido *cis,cis,cis*-icosa-8,11,14-trienoico.

$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2(CH_2)_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$ (H, H H, H H, H en los carbonos del doble enlace)

26.8

26.9

α-Felandreno Mentol Citral

α-Selineno Farnesol Ácido abscísico

Cembreno Vitamina A

26.10

26.11

26.12

Isoborneol Alcanfor

26.13 Se marcarían cuatro carbonos con ^{14}C; son C-1, C-3, C-5 y C-7.

26.14 *b*) Los hidrógenos que migran en el paso 4 son los que están unidos a C-14 y a C-18 del 2,3-epoxiescualeno; *c*) el grupo metilo en la unión de los anillos C,D estaba originalmente unido a C-15 del 2,3-epóxido de escualeno; *d*) se pierden ambos grupos metilo en C-2, así como el grupo metilo que originalmente estaba unido a C-10 en el 2,3-epoxiescualeno.

26.15 Carbonos marcados del 2,3-epoxiescualeno: todos los grupos metilo más C-3, C-5, C-7, C-9, C-11, C-14, C-16, C-18, C-20 y C-22. Carbonos correspondientes del colesterol (numeración de esteroides): C-1, C-3, C-5, C-7, C-9, C-13, C-15, C-17, C-18, C-19, C-21, C-22, C-24, C-26 y C-27.

26.16 La estructura de la vitamina D_2 es igual a la de la vitamina D_3, excepto que la vitamina D_2 tiene un enlace doble entre C-22 y C-23, y un sustituyente metilo en C-24.

26.17

Crocetina

Safranal Picrocrocina

CAPÍTULO 27

27.1 *b*) *R*; *c*) *S*

27.2 Isoleucina y treonina

27.3 5.07

27.4 $^{-}O-C_6H_4-CH_2CH(NH_2)CO_2^{-}$

27.5 $(CH_3)_2CHCH_2CO_2H \xrightarrow[P]{Br_2} (CH_3)_2CHCH(Br)CO_2H \xrightarrow{NH_3} (CH_3)_2CHCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^{-}$

27.6 $(CH_3)_2CHCH{=}O \xrightarrow[NaCN]{NH_4Cl} (CH_3)_2CHCH(NH_2)CN \xrightarrow[2.\ HO^{-}]{1.\ H_2O,\ HCl,\ calor} (CH_3)_2CHCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2^{-}$

27.7 Se trata la sal de sodio del acetamidomalonato de dietilo con bromuro de isopropilo. Se eliminan las funciones amida y éster por hidrólisis en ácido acuoso; a continuación se calienta para hacer una descarboxilación la $(CH_3)_2CHC(\overset{+}{N}H_3)(CO_2H)_2$ y obtener valina. El rendimiento es bajo, porque el bromuro de isopropilo es un halogenuro de alquilo secundario, presenta impedimento estérico para el ataque nucleofílico, y la eliminación compite con la sustitución.

27.8 (ninhydrin reaction scheme: $-H_2O$; $H_3\overset{+}{N}CHCO_2^-$ (R); $=NCHCO_2^-$ (R); $+ CO_2$; $N{=}CHR$; H_2O; NH_2; $+ RCH{=}O$)

colorante violeta

27.9 Ácido glutámico

27.10 $HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2H$

27.11 *b*) $H_3\overset{+}{N}CH(CH_3)\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CH_2C_6H_5)CO_2^-$

c) $H_3\overset{+}{N}CH(CH_2C_6H_5)\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CH_3)CO_2^-$

d) $H_3\overset{+}{N}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CH_2CH_2CO_2^-)CO_2^-$

e) $H_3\overset{+}{N}CH(CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{+}{N}H_3)\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH_2CO_2^-$

f) $H_3\overset{+}{N}CH(CH_3)\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHCH(CH_3)CO_2^-$

Abreviaturas de una letra: *b*) AF; *c*) FA; *d*) GE; *e*) KG; *f*) D-A-D-A

27.12 *b*) $H_3\overset{+}{N}$, H_3C, H, O, N, H, $CH_2C_6H_5$, H, CO_2^- (structure)

c) $H_3\overset{+}{N}$, $C_6H_5CH_2$, H, O, N, H, CH_3, H, CO_2^- (structure)

d) $H_3\overset{+}{N}CH_2C(=O)NH-CH(CH_2CH_2CO_2^-)CO_2^-$ (O, N–H, H)

e) $H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CH_2CH_2-CH(\overset{+}{N}H_3)-C(=O)-NH-CH_2-CO_2^-$ (H, H)

f) $H_3\overset{+}{N}-CH(CH_3)-C(=O)-NH-CH(CH_3)-CO_2^-$ (H, H)

27.13 Tir-Gli-Gli-Fen-Met; YGGFM

27.14	Ala-Gli-Fen-Val	Gli-Ala-Fen-Val	Fen-Gli-Ala-Val	Val-Gli-Fen-Ala
	Ala-Gli-Val-Fen	Gli-Ala-Val-Fen	Fen-Gli-Val-Ala	Val-Gli-Ala-Fen
	Ala-Fen-Gli-Val	Gli-Fen-Ala-Val	Fen-Ala-Gli-Val	Val-Fen-Gli-Ala
	Ala-Fen-Val-Gli	Gli-Fen-Val-Ala	Fen-Ala-Val-Gli	Val-Fen-Ala-Gli
	Ala-Val-Gli-Fen	Gli-Val-Ala-Fen	Fen-Val-Gli-Ala	Val-Ala-Gli-Fen
	Ala-Val-Fen-Gli	Gli-Val-Fen-Ala	Fen-Val-Ala-Gli	Val-Ala-Fen-Gli

27.15 Val-Fen-Gli-Ala Val-Fen-Ala-Gli

27.16 (anillo de tiohidantoína: S=C, N–C_6H_5, C=O, HN, $CH_2C_6H_5$)

27.17
$$C_6H_5CH_2OC(=O)NHCH(CO_2H)CH_2CH_2CH_2CH_2NHC(=O)OCH_2C_6H_5$$

27.18 (fluorenilo) $^-$ $CH_2-\ddot{O}-C(=O)-\ddot{N}HCH(CH_3)CO_2^-$ $\longrightarrow$ (fluoreno)$=CH_2$ + $:\ddot{O}=C=\ddot{O}:$ + $H\ddot{N}^-CH(CH_3)CO_2^-$

27.19
$$H_3\overset{+}{N}CH(CH_3)CO_2^- + C_6H_5CH_2OC(=O)Cl \longrightarrow C_6H_5CH_2OC(=O)NHCH(CH_3)CO_2H$$

$$H_3\overset{+}{N}CH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2^- + C_6H_5CH_2OH \xrightarrow[2.\ HO^-]{1.\ H^+,\ calor} H_2NCH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2CH_2C_6H_5$$

$$C_6H_5CH_2OC(=O)NHCH(CH_3)CO_2H + H_2NCH(CH_2CH(CH_3)_2)C(=O)OCH_2C_6H_5 \xrightarrow{DCCI} C_6H_5CH_2OC(=O)NHCH(CH_3)C(=O)NHCH(CH_2CH(CH_3)_2)C(=O)OCH_2C_6H_5$$

$$C_6H_5CH_2OC(=O)NHCH(CH_3)C(=O)NHCH(CH_2CH(CH_3)_2)C(=O)OCH_2C_6H_5 \xrightarrow[Pd]{H_2} \text{Ala-Leu}$$

27.20 Una *O*-acilisourea se forma por adición del aminoácido protegido con *Z* a *N*,*N*′-diciclohexilcarbodiimida, como se ve en el mecanismo 27.4. Esta *O*-acilisourea es atacada por el *p*-nitrofenol.

O_2N—C6H4—ÖH + RC(=O)—O—C(=NR′)(NHR′) ⟶ O_2N—C6H4—OC(=O)R + R′NHC(=O)NHR′

27.21 Se elimina el grupo protector *Z* del éster etílico de *Z*-Fen-Gli por hidrogenólisis. Se hace el acoplamiento con el éster *p*-nitrofenílico de *Z*-Leu; a continuación se elimina el grupo *Z* del éster etílico de *Z*-Leu-Fen-Gli.

27.22 Se protege la glicina como su derivado Boc y se ancla al soporte sólido. Se elimina el grupo protector y se trata con fenilalanina protegida con Boc, y con DCCI. Se elimina el grupo Boc con HCl; a continuación se trata con HBr en ácido trifluoroacético para separar la Fen-Gli del soporte sólido.

27.23 Alternar arriba y abajo.

27.24

CAPÍTULO 28

28.1

28.2

28.3 La cafeína y la teobromina son purinas. La cafeína carece de unidades H—N—C═O, y entonces no se puede enolizar. Para la teobromina, hay dos enoles posibles, constitucionalmente isoméricos.

28.4

28.5

NH_2 N O N $HOCH_2$ O H H H H H $^{-}O-P(=O)(O^{-})-O$

28.6

$HO-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-OCH_2$ (ribose–adenine, NH_2) B: H—Ö: OH

↓

$HO-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-O-P(=O)(OH)-OCH_2$ $\overset{+}{B}-H$:Ö:$^{-}$ OH $\xrightarrow{-(H_3P_2O_7^{-})}$ (cyclic phosphate: CH_2, O, $O=P$, HO, O, OH; adenine NH_2)

28.7

$$ATP + \cancel{H_2O} \longrightarrow ADP + HPO_4^{2-}$$

$$^{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} + NH_4^{+} \longrightarrow H_2N\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} + \cancel{H_2O}$$

$$^{-}O\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} + NH_4^{+} + ATP \longrightarrow H_2N\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} + HPO_4^{2-} + ADP$$

28.8

$$^{-}O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-\ddot{O}-\overset{\ddot{O}:}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} + :NH_3 \longrightarrow {^{-}O}-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-\ddot{O}-\overset{:\ddot{O}:^{-}}{\underset{^{+}NH_3}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-}$$

↓

$$^{-}O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-\ddot{O}:^{-} + H_2\ddot{N}-\overset{:\ddot{O}}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-} \longleftarrow {^{-}O}-\overset{O}{\overset{\|}{P}}(O^{-})-\ddot{O}-\overset{:\ddot{O}:^{-}}{\underset{:NH_2}{C}}CH_2CH_2\underset{^{+}NH_3}{CH}\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^{-}$$

28.9

AUG GUA

28.10 G = C = 21.3%

28.11 50

28.12 El aminoácido transferido a la metionina es serina, y no alanina. La secuencia de tARN de serina que es complementaria a la secuencia UCU del mARN es AGA.

28.13 Adenina

CAPÍTULO 29

29.1 *b*) $\left[-CH_2-C(CH_3)(COOCH_3)- \right]_n$

29.2

29.3 $H_2N-C_6H_4-NH-C(OH)(Cl)-C_6H_4-COCl$

29.4 Adición

29.5 *b*) $(CH_3)_2\dot{C}-C\equiv N \quad H_2C=CH-C_6H_5 \longrightarrow (CH_3)_2C(C\equiv N)-CH_2-\dot{C}H-C_6H_5$

29.6 $RO\left[CH_2CH_2\right]_xCH_2\dot{C}H_2 \quad \cdot\ddot{O}-R \longrightarrow RO\left[CH_2CH_2\right]_xCH_2CH_2-\ddot{O}-R$

29.7 Los estados de transición que conducen a cadenas de menos de cuatro carbonos presentan mayor tensión (tensión angular), lo cual aumenta la ΔH de activación. Los estados de transición que conducen a cadenas de más de cuatro carbonos requieren restringir el movimiento de más átomos (son más ordenados) y hacen que la ΔS de activación sea más negativa.

29.8 La longitud de la cadena aumenta con la relación $\frac{\text{estireno}}{\text{butil-litio}}$.

29.9 HO—CH₂—C⁻(COOCH₃)(C≡N:) ⟷ HO—CH₂—C(=C(O⁻)OCH₃)(C≡N:)

HO—CH₂—C⁻(COOCH₃)(C≡N:) ⟷ HO—CH₂—C(COOCH₃)=C=N:⁻

29.10 Una lactama es una amida cíclica. La ε-caprolactama es

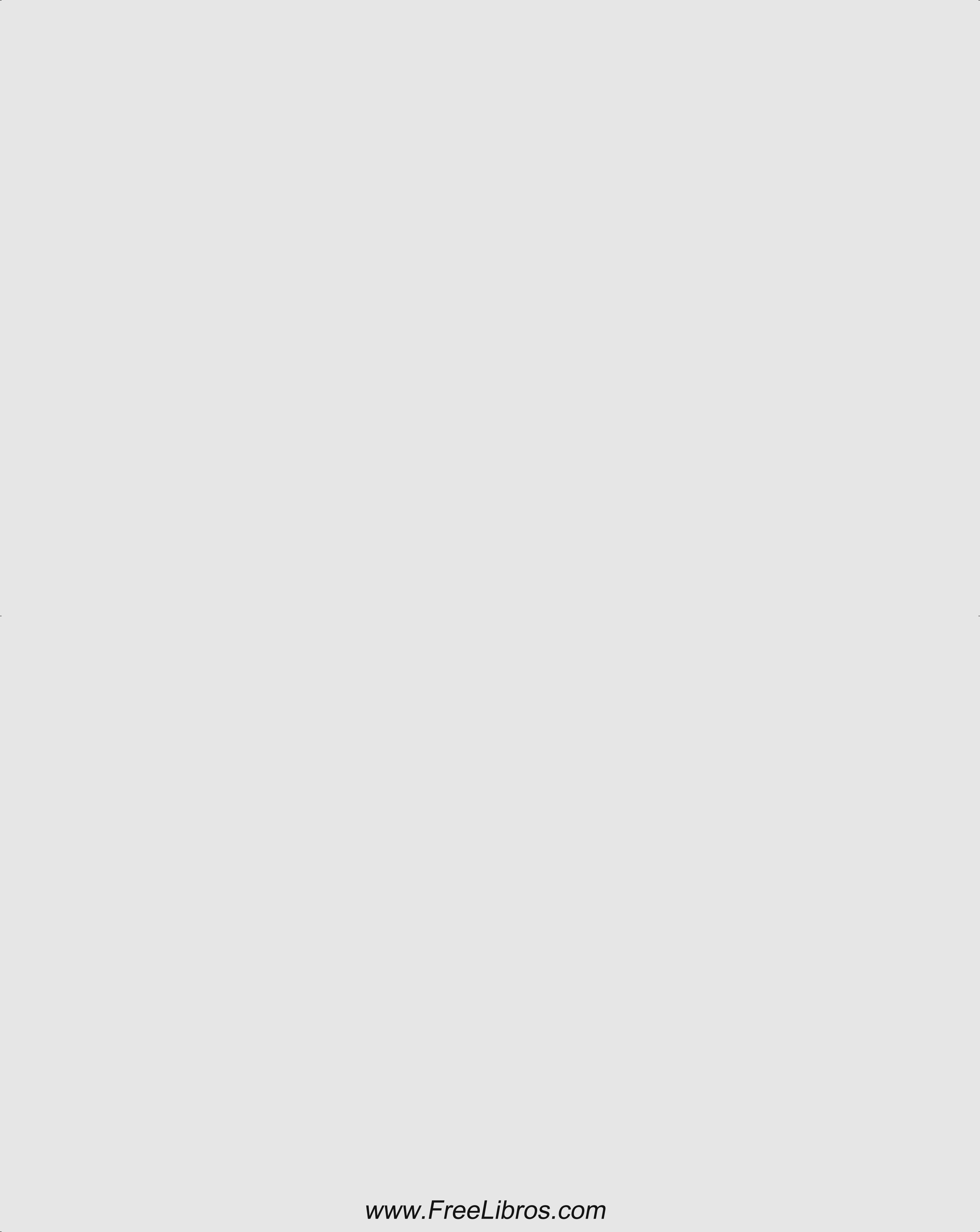
29.11

29.12 $-[O(CH_2)_5C(=O)]_n-$

29.13 NaO—C₆H₄—C(CH₃)₂—C₆H₄—O⁻ + Cl₂C=O ⟶

NaO—C₆H₄—C(CH₃)₂—C₆H₄—O—C(Cl)₂—O⁻ $\xrightarrow{-:Cl:^-}$ NaO—C₆H₄—C(CH₃)₂—C₆H₄—O—C(=O)—Cl

29.14



GLOSARIO

Absortividad molar (sección 13.21): Una medida de la intensidad de un pico, por lo general en espectroscopia de UV-VIS.

Aceites esenciales (sección 26.7): Aceites vegetales de olor agradable, formados por mezclas de terpenos, ésteres, alcoholes y otras sustancias orgánicas volátiles.

Acetal (Sección 17.8): Producto de la reacción de un aldehído o una cetona con dos moles de un alcohol, según la ecuación

$$\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{RC}R' + 2R''OH \xrightarrow{H^+} R\overset{\overset{\displaystyle OR''}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle OR''}{|}}{C}}R' + H_2O$$

Acetilcoenzima A (sección 26.1): Un éster de tiol que se abrevia como sigue:

$$CH_3\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}SCoA$$

que es la fuente de grupos acetilo en procesos biosintéticos donde interviene el acetato.

Acetileno (secciones 2.21 y 9.1): El alquino más simple, $HC{\equiv}CH$.

Ácido: De acuerdo con la definición de Arrhenius (sección 1.12), una sustancia que se ioniza en agua y produce protones. De acuerdo con la definición de Brønsted-Lowry (sección 1.13), es una sustancia que dona un protón a otra sustancia. De acuerdo con la definición de Lewis (sección 1.17), es un aceptor de un par de electrones.

Ácido aldárico (sección 25.18): Carbohidrato en el que las funciones ácido carboxílico están presentes en ambos extremos de la cadena. En general, los ácidos aldáricos se preparan por oxidación de aldosas con ácido nítrico.

Ácido aldónico (sección 25.18): Ácido carboxílico que se obtiene por oxidación de la función aldehído de una aldosa.

Ácido carboxílico (secciones 2.1 y 19.1): Compuesto del tipo $R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$, que también se escribe RCO_2H.

Ácido conjugado (sección 1.13): La especie que se forma a partir de una base de Brønsted después de haber aceptado un protón.

Ácido de Brønsted: Vea *ácido*.

Ácido de Lewis: Vea *ácido*.

Ácido débil (sección 1.16): Un ácido que es más débil que el H_3O^+.

Ácido fuerte (sección 1.16): Un ácido más fuerte que el H_3O^+.

Ácido graso (sección 26.2): Ácido carboxílico obtenido por hidrólisis de grasas y aceites. En general, los ácidos grasos tienen cadenas no ramificadas, y contienen una cantidad par de átomos de carbono, entre los límites de 12 a 20 carbonos. Pueden tener uno o más enlaces dobles.

Ácido graso sintetasa (sección 26.3): Complejo de enzimas que cataliza la biosíntesis de ácidos grasos a partir de acetato.

Ácido mevalónico (sección 26.10): Un intermediario en la biosíntesis de esteroides a partir de acetilcoenzima A.

Ácido nucleico (sección 28.7): Un polinucleótido presente en los núcleos de las células.

Ácidos biliares (sección 26.13): Esteroides derivados biosintetizados en el hígado, que ayudan a la digestión al emulsificar las grasas.

Ácidos grasos esenciales (sección 26.6): Ácidos grasos que deben estar presentes en la dieta para el crecimiento normal y la buena salud.

Ácidos urónicos (sección 25.18): Carbohidratos que tienen una función aldehído en un extremo de su cadena de carbonos, y un ácido carboxílico en el otro.

Acilación (sección 12.7 y capítulo 20): Reacción donde un grupo acilo se fija a alguna unidad estructural en una molécula. Entre los ejemplos están la acilación de Friedel-Crafts y la conversión de aminas a amidas.

Acilación de Friedel-Crafts (sección 12.7): Una sustitución electrofílica aromática, en la que un compuesto aromático reacciona con un cloruro de acilo o un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de cloruro de aluminio. Un grupo acilo se une al anillo.

$$Ar{-}H + R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}Cl \xrightarrow{AlCl_3} Ar{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}R$$

Acilo, grupo (secciones 12.7 y 20.1): El grupo

$$R\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}$$

R puede ser alquilo o arilo.

Acoplamiento azoico (sección 22.18): Formación de un compuesto del tipo $ArN{=}NAr'$ por reacción de una sal de arildiazonio con un areno. El areno debe estar fuertemente activado hacia la sustitución electrofílica aromática; es decir, debe contener un poderoso sustituyente que ceda electrones, como —OH o $-NR_2$.

Acoplamiento espín-espín (sección 13.7): La comunicación de información del espín nuclear entre dos núcleos.

Acoplamiento vecinal (sección 13.7): Acoplamiento de los espines nucleares de los átomos X y Y de átomos adyacentes, como en X—A—B—Y. El acoplamiento vecinal es la causa más común del desdoblamiento espín-espín en espectroscopia de RMN de ^1H.

Actividad óptica (sección 7.4): Capacidad de una sustancia para girar el plano de la luz polarizada. Para ser ópticamente activa, una sustancia debe ser quiral, y debe estar presente un enantiómero en exceso respecto al otro.

Adición (sección 6.1): Reacción en la que un reactivo X—Y se une a un enlace múltiple, de modo que X se une a uno de los carbonos del enlace múltiple y Y al otro.

Adición 1,2 (sección 10.11): Adición de reactivos del tipo X—Y a dienos conjugados, en la que X y Y se unen a carbonos adyacentes doblemente enlazados:

$$R_2C{=}CH{-}CH{=}CR_2 \xrightarrow{X-Y} R_2\underset{\underset{\displaystyle X}{|}}{C}{-}\underset{\underset{\displaystyle Y}{|}}{CH}{-}CH{=}CR_2$$

Adición 1,4 (sección 10.11): Adición de reactivos del tipo X—Y a dienos conjugados, en donde X y Y se adicionan a los extremos del sistema del dieno (vea *adición conjugada*).

$$R_2C{=}CH{-}CH{=}CR_2 \xrightarrow{X-Y} R_2C(X){-}CH{=}CH{-}CR_2(Y)$$

Adición aldólica (sección 18.2): Adición nucleofílica de un enolato de un aldehído o de una cetona al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona. El caso más característico implica dos moléculas de un aldehído, y se suele catalizar por bases.

$$2RCH_2CH{=}O \xrightarrow{HO^-} RCH_2CH(OH)CH(R)CH{=}O$$

Adición anti (sección 6.3): Reacción de adición en la que las dos partes del reactivo atacante X—Y se adicionan a caras opuestas del enlace doble.

Adición anti-Markovnikov (secciones 6.8 y 6.12): Reacción de adición para la cual la regioselectividad es contraria a la que se predice con la regla de Markovnikov.

Adición conjugada (secciones 10.11 y 18.12): Reacción de adición en la que el reactivo se une a los extremos del sistema conjugado, con migración del enlace doble. Es sinónimo de adición 1,4. Entre los ejemplos más comunes están la adición conjugada a 1,3-dienos, y a compuestos carbonílicos α,β-insaturados.

Adición de Michael (secciones 18.13 y 21.9): La adición conjugada de un carbanión (por lo general un enolato) a un compuesto carbonílico α,β-insaturado.

Adición electrofílica (sección 6.4): Mecanismo de adición en el que la especie que ataca primero al enlace múltiple es un electrófilo (“buscador de electrones”).

Adición nucleofílica (sección 17.6): La reacción característica de un aldehído o una cetona. Un átomo que posee un par de electrones no compartido se une al carbono del grupo C═O, y alguna otra especie (hidrógeno, en general) se enlaza al oxígeno.

$$RC({=}O)R' + H{-}\ddot{Y}: \longrightarrow RC(OH)(R'){-}\ddot{Y}:$$

Adición syn (sección 6.3): Reacción de adición en la que las dos partes del reactivo que se adiciona a un enlace múltiple lo hacen del mismo lado.

ADN (ácido desoxirribonucleico) (sección 28.7): Un polinucleótido de la 2′-desoxirribosa, presente en los núcleos de las células, que sirve para almacenar y reproducir la información genética. Los genes son ADN.

Afinidad electrónica (sección 1.2): Cambio de energía asociado con la captura de un electrón por un átomo.

Agrupamiento isotópico (sección 13.22): En espectrometría de masas, un grupo de picos que difieren en *m*/*z* debido a que incorporan diferentes isótopos de sus elementos componentes.

AINE (sección 26.6): Fármacos antiinflamatorios no esteroidales.

Alcadieno (sección 10.6): Hidrocarburo que contiene dos enlaces dobles carbono-carbono. Se le suele llamar *dieno*.

Alcaloide (sección 22.4): Amina que existe naturalmente en las plantas. El nombre se deriva del hecho de que esos compuestos son bases débiles.

Alcano (sección 2.1): Hidrocarburo en el que todos los enlaces son sencillos. Los alcanos tienen la fórmula general C_nH_{2n+2}.

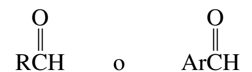
Alcohol (sección 4.1): Compuesto del tipo ROH.

Alcohol de caña (sección 4.3): Nombre común del alcohol etílico (CH_3CH_2OH).

Alcohol de madera (sección 4.3): Nombre común del metanol, CH_3OH.

Alcohol deshidrogenasa (sección 15.11): Enzima hepática que cataliza la oxidación de alcoholes a aldehídos y cetonas.

Aldehído (secciones 4.1 y 17.1): Compuesto del tipo



Aldehído o cetona α,β-insaturado (sección 18.11): Aldehído o cetona que tiene un enlace doble entre sus carbonos α y β, como en

$$R_2C{=}CHC({=}O)R'$$

Alditol (sección 15.17): Poliol que se obtiene por la reducción del grupo carbonilo de un carbohidrato.

Aldosa (sección 25.1): Carbohidrato que contiene un grupo carbonilo de aldehído, en su forma de cadena abierta.

Aleno (sección 10.6): El compuesto $H_2C{=}C{=}CH_2$.

Alicíclico (sección 2.15): Término que describe una unidad estructural *ali*fática *cíclica*.

Alifático (sección 2.1): Término que se aplica a compuestos que no contienen anillos de benceno o bencenoides como unidades estructurales. (Históricamente, se usó *alifático* para describir compuestos derivados de grasas y aceites.)

Alilo, grupo (secciones 5.1 y 10.1): El grupo

$$H_2C{=}CHCH_2{-}$$

Alqueno (sección 2.1): Hidrocarburo que contiene un enlace doble carbono-carbono (C═C); también se le llama por su nombre anterior: *olefina*.

Alqueno disustituido (sección 5.6): Alqueno del tipo $R_2C{=}CH_2$ o $RCH{=}CHR$. Los grupos R pueden ser iguales o distintos; pueden tener cualquier longitud y pueden ser ramificados o no ramificados. Lo importante es que haya dos carbonos unidos *directamente* a los carbonos del enlace doble.

Alqueno monosustituido (sección 5.6): Un alqueno del tipo $RCH{=}CH_2$, en el que sólo hay un carbono directamente unido con los carbonos del enlace doble.

Alqueno tetrasustituido (sección 5.6): Alqueno del tipo $R_2C{=}CR_2$, donde hay cuatro carbonos unidos *directamente* con los carbonos del enlace doble. (Los grupos R pueden ser iguales o diferentes).

Alqueno trisustituido (sección 5.6): Alqueno del tipo $R_2C{=}CHR$, en el que hay tres carbonos unidos *directamente* con los carbonos del enlace doble. (Los grupos R pueden ser iguales o diferentes.)

Alquilación (sección 9.6): Reacción en la que se une un grupo alquilo a alguna unidad estructural de una molécula.

Alquilación de Friedel-Crafts (sección 12.6): Una sustitución electrofílica aromática en la cual un compuesto aromático reacciona con un halogenuro de alquilo en presencia de cloruro de aluminio. Un grupo alquilo se une al anillo.

$$Ar{-}H + R{-}X \xrightarrow{AlCl_3} Ar{-}R$$

Alquilamina (sección 22.1): Amina en la que los grupos orgánicos unidos al nitrógeno son grupos alquilo.

Alquilo, grupo (sección 2.13): Unidad estructural relacionada con un alcano, por reemplazo de uno de los hidrógenos por un punto de

enlace potencial a algún otro átomo o grupo. El símbolo general de un grupo alquilo es R—.

Alquilo primario, grupo (sección 2.13): Unidad estructural del tipo RCH_2—, en el que el punto de unión es un carbono primario.

Alquilo secundario, grupo (sección 2.13): Unidad estructural del tipo R_2CH—, en la que el punto de unión es un carbono secundario.

Alquilo terciario, grupo (sección 2.13): Unidad estructural del tipo R_3C—, en la que el punto de unión es un carbono terciario.

Alquino (sección 2.1): Hidrocarburo que contiene un enlace triple carbono-carbono.

Alquino terminal (sección 9.1): Un alquino del tipo RC≡CH, en el que el enlace triple aparece al final de la cadena.

Amida (secciones 4.1 y 20.1): Compuesto del tipo $\mathrm{R\overset{\overset{O}{\|}}{C}NR'_2}$

Amilopectina (sección 25.15): Un polisacárido presente en el almidón. La amilopectina es un polímero de unidades glucosa con enlaces α(1-4), igual que en la amilosa (vea *amilosa*). A diferencia de la amilosa, la amilopectina contiene ramas de 24 a 30 unidades de glucosa unidas a la cadena principal por un enlace α(1,6).

Amilosa (sección 25.15): El componente del almidón que se dispersa en agua. Es un polímero de unidades de glucosa con uniones α(1,4).

Amina (capítulo 22): Molécula en la que un grupo nitrogenado de los tipos $—NH_2$, —NHR, o $—NR_2$ está unido a un grupo alquilo o arilo.

Amina primaria (sección 22.1): Una amina con un solo sustituyente alquilo o arilo, y dos hidrógenos: es una amina del tipo RNH_2 (alquilamina primaria) o $ArNH_2$ (arilamina primaria).

Amina secundaria (sección 22.1): Una amina con cualquier combinación de dos sustituyentes alquilo o arilo y un hidrógeno, en el nitrógeno; una amina del tipo

RNHR′ o RNHAr o ArNHAr′

Amina terciaria (sección 22.1): Amina del tipo R_3N, con cualquier combinación de tres sustituyentes alquilo o arilo en el nitrógeno.

Aminación reductora (sección 22.10): Método para preparar aminas, en el que un aldehído o una cetona se tratan con amoniaco o con una amina, bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

α-Aminoácido (sección 27.1): Un ácido carboxílico que contiene un grupo amino en el átomo de carbono α. Los α-aminoácidos son las unidades estructurales de péptidos y proteínas. Un α-aminoácido existe normalmente como *ion dipolar*.

$$\mathrm{R\underset{\underset{{}^{+}NH_3}{|}}{C}HCO_2^-}$$

L-Aminoácido (sección 27.2): La proyección de Fischer de un L-aminoácido tiene el grupo amino a la izquierda, cuando la cadena de carbonos es vertical, con el grupo carboxilo en la parte superior.

$$\begin{array}{c} CO_2^- \\ H_3\overset{+}{N} — \!\!\!\!\!\!\! + \!\!\!\!\!\!\! — H \\ R \end{array}$$

Aminoácidos esenciales (sección 27.1): Aminoácidos que deben estar presentes en la dieta para que el crecimiento sea normal y la salud sea buena.

Aminoazúcar (sección 25.11): Carbohidrato en el que uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un grupo amino.

Análisis conformacional (sección 3.1): Estudio de las conformaciones de una molécula, su estabilidad relativa y el papel que juegan en la definición de las propiedades de la molécula.

Análisis retrosintético (sección 14.9): Técnica para planeación de síntesis orgánica, que se basa en la deducción retrocediendo a partir de la molécula deseada, hasta las materias primas adecuadas. Un paso retrosintético se indica con una flecha del tipo ⇨ .

Andrógeno (sección 26.15): Una hormona sexual masculina.

Anfifílico (sección 19.5): Posee propiedades hidrofílicas y lipofílicas al mismo tiempo, dentro de la misma especie.

Anhídrido de ácido (secciones 4.1 y 20.1): Un compuesto del tipo



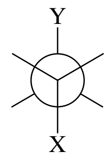
En general, los dos grupos R son iguales, aunque no necesitan serlo siempre.

Anillación de Robinson (sección 18.13): La combinación de una adición de Michael y una condensación aldólica intramolecular, que se usa como método sintético para formación de anillos.

Anión (sección 1.2): Ion con carga negativa.

Anión ciclohexadienilo (sección 23.6): El intermediario clave en la sustitución nucleofílica aromática por el mecanismo de adición-eliminación. Se representa por la estructura general siguiente, donde Y es el nucleófilo y X el grupo saliente.

Anti (sección 3.1): Término para describir la posición relativa de dos sustituyentes en átomos adyacentes, cuando el ángulo entre sus enlaces es del orden de 180°. En la estructura siguiente, los átomos X y Y son anti entre sí.



Antiaromático (sección 11.18): La calidad de ser desestabilizado por deslocalización electrónica.

Antibióticos enodiinos (sección 9.4): Una familia de sustancias inhibidoras de tumores, caracterizadas por la presencia de una unidad C≡C—C═C—C≡C como parte de un anillo de nueve o diez miembros.

Anticodón (sección 27.28): Secuencia de tres bases en una molécula de tARN que es complementaria al codón del mARN para determinado aminoácido.

Anuleno (sección 11.20): Hidrocarburo monocíclico caracterizado por un sistema totalmente conjugado de enlaces dobles. Los anulenos pueden ser aromáticos o no.

Aquiral (sección 7.1): Lo contrario de *quiral*. Un objeto aquiral se superpone con su imagen especular.

Aramida (sección 29.3): Una poliamida de un ácido bencenodicarboxílico y una bencenodiamina.

Área integrada (sección 13.6): El área relativa de una señal en un espectro de RMN. Las áreas son proporcionales a la cantidad de protones equivalentes, responsables del pico.

Areno (sección 2.1): Hidrocarburo aromático. Con frecuencia se abrevia ArH.

Arilamina (sección 22.1): Una amina que tiene un grupo arilo unido al nitrógeno de la amina.

Arino (sección 23-8): Una especie que contiene un enlace triple dentro de un anillo aromático (vea *bencino*).

ARN (ácido ribonucleico) (sección 28.11): Un polinucleótido de la ribosa.

ARN de transferencia (tARN) (sección 28.11): Un polinucleótido de la ribosa que se une por un extremo a un aminoácido único. Este aminoácido se incorpora a una cadena de péptido en crecimiento.

ARN mensajero (mARN) (sección 28.11): Un polinucleótido de la ribosa que "lee" la secuencia de bases en el ADN, e interacciona con tARN en los ribosomas para promover la biosíntesis de proteínas.

Aromaticidad (sección 11.4): Estabilidad especial asociada con los compuestos aromáticos.

Asimétrico (sección 7.1): Carece de todo elemento importante de simetría; un objeto asimétrico no tiene plano, eje ni centro de simetría.

Atracción dipolo inducido/dipolo inducido (sección 2.17): Fuerza de atracción que resulta de una polarización mutua y complementaria de una molécula por otra. También se llama *fuerza de London* o *fuerza de dispersión*.

Atracción dipolo/dipolo inducido (sección 4.6): Una fuerza de atracción que resulta cuando una especie con un dipolo permanente induce un dipolo complementario en una segunda especie.

Atracción dipolo-dipolo (sección 2.17): Una fuerza de atracción entre dos átomos con polarización opuesta.

Atracción electrostática (sección 1.2): Fuerza de atracción entre partículas con carga opuesta.

Azúcar reductor (sección 25.18): Un carbohidrato que puede ser oxidado por sustancias como el reactivo de Benedict. En general, un carbohidrato con un grupo hidroxilo libre, en la posición anomérica.

Banco de datos de proteínas (sección 27.20): Un depósito central en el que se guardan coordenadas cristalográficas para moléculas biológicas, en especial proteínas. Los datos pueden encontrarse en Internet, y transformarse en imágenes tridimensionales con programas adecuados de modelado molecular.

Base conjugada (sección 1.13): La especie que se forma a partir de un ácido de Brønsted después de haber donado un protón.

Base de Brønsted: Vea *base*.

Base de Lewis: Vea *base*.

Base de Schiff (sección 17.10): Otro nombre de una imina; un compuesto del tipo $R_2C{=}NR'$.

Base débil (sección 1.16): Una base que es más débil que el HO^-.

Base fuerte (sección 1.16): Una base que es más fuerte que el HO^-.

Base: De acuerdo con la definición de Arrhenius (sección 1.12), es una sustancia que se ioniza en agua para producir iones hidróxido. De acuerdo con la definición de Brønsted-Lowry (sección 1.13), es una sustancia que acepta un protón de algún donador adecuado. De acuerdo con la definición de Lewis (sección 1.17), es un donador de un par de electrones.

Benceno (sección 11.1): El hidrocarburo aromático típico:

Bencilo, grupo (sección 11.7): El grupo $C_6H_5CH_2$—.

Bencino (secciones 23.9-10): Benceno al que le faltan dos hidrógenos:

o-Bencino *m*-Bencino *p*-Bencino

Benedict, reactivo de (sección 25.18): Una solución que contiene el complejo de citrato con $CuSO_4$. Se usa para determinar la presencia de azúcares reductores.

Bicapa lipídica (sección 26.4): Un arreglo de dos capas de fosfolípidos que forma las membranas celulares. Los extremos polares están en las interfases interna y externa entre membrana y agua, y las colas lipofílicas de hidrocarburos se agrupan hacia el interior.

Bimolecular (sección 4.8): Proceso en el cual dos partículas reaccionan en el mismo paso elemental.

Birch, reducción de (sección 11.11): Reducción de un anillo aromático a un 1,4-ciclohexadieno, al tratarlo con un metal del grupo 1 (Li, Na, K) y alcohol en amoníaco líquido.

Bote retorcido (sección 3.7): Una conformación inestable del ciclohexano. Es un poco más estable que la conformación de bote.

Bote sesgado (sección 3.7): Sinónimo de conformación de bote retorcido.

Bromohidrina (sección 6.18): Una halohidrina en la que el halógeno es bromo (vea *halohidrina*).

Buckmisterfulereno (Capítulo 11, ensayo "Cúmulos de carbono, fulerenos y nanotubos"): Nombre que se dio a los cúmulos C_{60} con una estructura que se parece a los domos geodésicos de R. Buckminster Fuller.

***n*-Butano** (sección 2.8): Nombre común del butano $CH_3CH_2CH_2CH_3$.

***n*-Butilo, grupo** (sección 2.13): El grupo $CH_3CH_2CH_2CH_2$—.

***sec*-Butilo, grupo** (sección 2.13): El grupo

$$CH_3CH_2\underset{|}{C}HCH_3$$

***ter*-Butilo, grupo** (sección 2.13): El grupo $(CH_3)_3C$—.

Calor de combustión (sección 2.18): Calor que se desprende en la combustión de una sustancia. Es el valor de $-\Delta H°$ para la reacción de combustión.

Calor de formación (sección 2.18): El valor de $\Delta H°$ para la formación de una sustancia a partir de sus elementos.

Calor de hidrogenación (sección 6.1): Calor desprendido en la hidrogenación de una sustancia. Es el valor de $-\Delta H°$ para la adición de H_2 a un enlace múltiple.

Campo alto (sección 13.4): La región a campo alto de un espectro de RMN. Una señal que está a campo alto con respecto a otra, está a su derecha en el espectro.

Campo bajo (sección 13.4): La región a campo bajo de un espectro de RMN. Una señal que está a campo bajo respecto a otra que está a su izquierda en el espectro.

Carácter nucleofílico (sección 8.5): Una medida de la reactividad de una base de Lewis en una reacción de sustitución nucleofílica.

Carbanión (sección 9.5): Anión en el que el carbono lleva la carga negativa. Un ejemplo es el ion acetiluro.

Carbeno (sección 14-13): Una especie neutra, en la que uno de los átomos de carbono está asociado con seis electrones de valencia.

Carbinolamina (sección 17.10): Compuesto del tipo

$$HO-\overset{|}{\underset{|}{C}}-NR_2$$

Las carbinolaminas se forman por la adición nucleofílica de una amina a un grupo carbonilo, y son intermediarios en la formación de iminas y enaminas.

Carbocatión (sección 4.8): Ion positivo en el que la carga reside en el carbono. Un ejemplo es el catión *ter*-butilo, $(CH_3)_3C^+$. Los carbocationes son especies inestables que, como normalmente no se pueden aislar, se cree son intermediarios en ciertas reacciones.

Carbohidrato de cadena ramificada (sección 25.12): Carbohidrato en el que la cadena principal de carbonos tiene un carbono como sustituyente en lugar de un hidrógeno o de un grupo hidroxilo.

Carbono anomérico (sección 25.6): El átomo de carbono en una forma furanosa o piranosa, que proviene del carbono carbonílico de la forma de cadena abierta. Es el carbono en el anillo que está unido a dos oxígenos.

Carbono bencílico (sección 11.10): Un carbono directamente unido a un anillo de benceno. Un hidrógeno unido a un carbono bencílico es un hidrógeno bencílico. Un carbocatión en el que el carbono bencílico tiene carga positiva, es un carbocatión bencílico. Un radical libre en el que el carbono bencílico contiene el electrón no apareado es un radical bencílico.

Carbono cuaternario (sección 2.13): Un carbono que está directamente unido a otros cuatro carbonos.

Carbono primario (sección 2.13): Un carbono que está directamente unido sólo a otro carbono.

Carbono secundario (sección 2.13): Un carbono que está directamente unido a otros dos carbonos.

Carbono terciario (sección 2.13): Un carbono que está unido directamente a otros tres carbonos.

Carboxilación (sección 19.11): En la preparación de un ácido carboxílico, la reacción de un carbanión con dióxido de carbono. En el caso típico, la fuente del carbanión es un reactivo de Grignard.

$$RMgX \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ CO_2} RCO_2H$$

Carga formal (sección 1.7): La carga positiva o negativa en un átomo se calcula restando, de la cantidad de electrones de valencia en el átomo neutro, una cantidad igual a la suma de sus electrones no compartidos, más la mitad de los electrones de sus enlaces covalentes.

Carotenoides (sección 26.16): Pigmentos vegetales tetraterpenoides de origen natural.

Catálisis de transferencia de fase (sección 22.5): Método para aumentar la velocidad de una reacción química, transportando un reactivo de una fase acuosa, donde está solvatado y es menos reactivo, a una fase orgánica, donde no está solvatado y es más reactivo. En general, el reactivo es un anión que se lleva a la fase orgánica en forma de su sal cuaternaria de amonio.

Catalizador de Lindlar (sección 9.9): Un catalizador para la hidrogenación de los alquinos a *cis*-alquenos. Está compuesto por paladio, que se ha "envenenado" con acetato de plomo(II) y quinolina, soportado en carbonato de calcio.

Catión (sección 1.2): Ion con carga positiva.

Catión alilo (sección 10.2): El carbocatión

$$H_2C{=}CH\overset{+}{C}H_2$$

El carbocatión está estabilizado por deslocalización de los electrones π del enlace doble, y la carga positiva se comparte entre los dos grupos CH_2. A los análogos sustituidos del catión alilo se les llama *carbocationes alílicos*.

Catión ciclohexadienilo (sección 12.2): El intermediario clave en las reacciones de sustitución electrofílica aromática. Se representa con la estructura general

E H
H H
+
H H
H

donde E representa al electrófilo que ataca al anillo.

Celobiosa (sección 25.15): Un disacárido en el que dos unidades de glucosa están unidas por un enlace β(1,4). La celobiosa se obtiene por hidrólisis de la celulosa.

Celulosa (sección 25.15): Un polisacárido en el que miles de unidades de glucosa están unidas con enlaces β(1,4).

Centro asimétrico (sección 7.2): Nombre obsoleto de un *centro de quiralidad*.

Centro de quiralidad (sección 7.2): Un átomo que tiene cuatro átomos o grupos no equivalentes unidos a él. En diversas ocasiones, a los centros de quiralidad se les ha llamado *centros asimétricos* o *centros estereogénicos*.

Centro de simetría (sección 7.3): Un punto en el centro de una estructura, ubicado de tal modo que una línea trazada desde él hasta cualquier elemento de la estructura, cuando se prolonga una distancia igual en dirección opuesta, encuentra otro elemento idéntico. El benceno, por ejemplo, tiene un centro de simetría.

Cera (sección 26.5): Una mezcla de sustancias repelentes al agua, que forman una cubierta protectora sobre las hojas de las plantas, la piel de los animales y las plumas de las aves, entre otras cosas. Un componente principal de una cera es, con frecuencia, un éster en el que tanto la parte del acilo como la parte de alquilo se caracterizan por ser largas cadenas de carbonos.

Cetal (sección 17.8): Un acetal derivado de una cetona.

β-Cetoéster (sección 21.1): Un compuesto del tipo

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'$$

Cetona (secciones 4.1 y 17.1): Un miembro de la familia de compuestos en la que ambos átomos unidos a un grupo carbonilo (C═O) son carbonos, como en

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R \qquad R\overset{O}{\overset{\|}{C}}Ar \qquad Ar\overset{O}{\overset{\|}{C}}Ar$$

Cetosa (sección 25.1): Un carbohidrato que contiene un grupo carbonilo de cetona en su forma de cadena abierta.

Cianohidrina (sección 17.7): Compuesto del tipo

$$\mathrm{R\overset{OH}{\underset{C\equiv N}{C}}R'}$$

Las cianohidrinas se forman por adición nucleofílica de HCN al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona

Cicloadición (sección 10.13): Adición, como la reacción de Diels-Alder, en la que se forma un anillo pasando por un estado de transición cíclico.

Cicloalcano (sección 2.15): Un alcano en el que está presente un anillo de átomos de carbono.

Cicloalqueno (sección 5.1): Un hidrocarburo cíclico caracterizado por un enlace doble entre dos de los carbonos del anillo.

Cicloalquino (sección 9.4): Un hidrocarburo cíclico caracterizado por un enlace triple entre dos de los carbonos del anillo.

Círculo de Frost (sección 11.19): Nemotecnia para obtener los orbitales moleculares π de Hückel para moléculas y iones conjugados cíclicos.

cis- (sección 3.11): Prefijo estereoquímico que indica que dos sustituyentes están del mismo lado de un anillo o enlace doble. (Compare con el prefijo *trans-*).

Claisen, rearreglo de (sección 24.13): Conversión térmica de un éter alil fenílico en un *o*-alilfenol. El rearreglo se efectúa pasando por una ciclohexadienona intermediaria.

$$\mathrm{C_6H_5{-}O{-}CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{calor} \textit{o}\text{-}HOC_6H_4{-}CH_2CH{=}CH_2}$$

Clatrato (sección 2.5): Una mezcla de dos sustancias en la que las moléculas del componente secundario están sujetas por fuerzas de van der Waals dentro de la estructura de moléculas del componente principal.

Clemmensen, reducción de (sección 12.8): Método para reducir el grupo carbonilo de aldehídos o cetonas a grupo metileno ($C{=}O \longrightarrow CH_2$) por tratamiento con amalgama de zinc [Zn(Hg] en ácido clorhídrico concentrado.

Clorohidrina (sección 6.18): Una halohidrina en la que el halógeno es cloro (vea *halohidrina*).

Cloruro de acilo (secciones 4.1 y 20.1): Compuesto del tipo



R puede ser alquilo o arilo.

Codón (sección 28.11): Conjunto de tres nucleótidos sucesivos en el mARN que es único para determinado aminoácido. Los 64 codones posibles de combinaciones de A,T, G y C codifican para los 20 aminoácidos con los que se construyen las proteínas.

Coeficiente de extinción: Vea *absortividad molar*.

Coenzima (sección 27.21): Molécula que actúa en combinación con una enzima para efectuar una reacción.

Coenzima Q (sección 24.14): Grupo de origen natural relacionado con las quinonas que participan en la química de la respiración celular. También se llama ubiquinona.

Colesterol (sección 26.11): El esteroide más abundante en animales, y el precursor biológico de otros esteroides naturales, incluyendo los ácidos biliares, hormonas sexuales y corticosteroides.

Combustión (sección 2.18): Reacción de una sustancia en presencia de oxígeno. Todos los hidrocarburos producen dióxido de carbono y agua cuando sufren la combustión.

Compuesto aromático (sección 11.3): Una especie con electrones deslocalizados que es mucho más estable que cualquier estructura con que se le represente en la que todos los electrones están localizados ya sea en enlaces covalentes, o en forma de pares de electrones no compartidos.

Compuesto espiro (sección 3.14): Compuesto en el que un solo carbono es común a dos anillos.

Compuesto heterocíclico (sección 3.15): Compuesto cíclico en el que uno o más de los átomos en el anillo son elementos distintos del carbono. Los compuestos heterocíclicos pueden ser aromáticos o no.

Compuesto organometálico (sección 14.1): Un compuesto que contiene un enlace carbono-metal.

Concentración micelar crítica (sección 19.5): Concentración arriba de la cual sustancias como las sales de ácidos grasos se agregan para formar micelas en solución acuosa.

Condensación aldólica (secciones 18.2-18.3): Cuando se efectúa una adición aldólica de tal modo que se deshidrata el β-hidroxi aldehído o cetona bajo las condiciones de su formación, se describe al producto como originado por una condensación aldólica.

$$\mathrm{2RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H \xrightarrow[calor]{HO^-} RCH_2CH{=}\underset{CH=O}{C}R + H_2O}$$

Condensación de Claisen (sección 21.2): Reacción en la que un β-cetoéster se forma por condensación de dos moles de un éster en medio básico.

$$\mathrm{RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' \xrightarrow[2.\ H_3O^+]{1.\ NaOR'} RCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}\underset{R}{C}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' + R'OH}$$

Condensación de Claisen-Schmidt (sección 18.3): Una condensación aldólica mixta donde intervienen un enolato de cetona y un aldehído o cetona aromáticos.

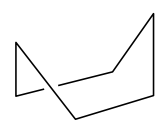
Conectividad (sección 1.6): Orden en el que los átomos de una molécula están unidos. Sinónimo de *constitución*.

Configuración absoluta (sección 7.5): El arreglo tridimensional de átomos o grupos en un centro de quiralidad.

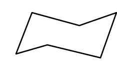
Configuración electrónica de capa completa (secciones 1.1 y 1.6): Configuración electrónica estable, en la que están llenos todos los orbitales de menor energía de un átomo (en el caso de los gases nobles), un ion (por ejemplo Na^+) o una molécula (por ejemplo, benceno).

Configuración relativa (sección 7.5): Configuración estereoquímica en base comparativa, no absoluta. Términos como D, L, treo, eritro, α y β describen configuraciones relativas.

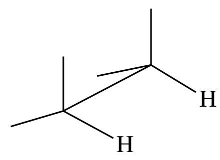
Conformación de bote (sección 3.7): Una conformación inestable del ciclohexano, representada como sigue:



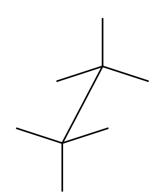
Conformación de silla (sección 3.7): La conformación más estable del ciclohexano:



Conformación eclipsada (sección 3.1): Conformación en la que los enlaces en átomos adyacentes están alineados entre sí. Por ejemplo, los enlaces C—H indicados en la estructura siguiente están eclipsados.



Conformación escalonada (sección 3.1): Conformación del tipo que se muestra abajo, en donde los enlaces de carbono adyacentes están lo más alejados entre sí que sea posible.



Conformaciones (sección 3.1): Representaciones no idénticas de una molécula, generadas por rotación en torno a enlaces sencillos.

Confórmeros (sección 3.1): Diferentes conformaciones de una sola molécula.

Constante de acoplamiento *J* (sección 13.7): Una medida del grado en que están acoplados dos espines nucleares. En los casos más simples, es igual a la distancia entre picos adyacentes en una señal de RMN dividida.

Constante de basicidad K_b (sección 1.14): Una medida de la fuerza de una base, en especial de las aminas.

$$K_b = \frac{[R_3NH^+][HO^-]}{[R_3N]}$$

Constante de disociación ácida K_a (sección 1.12): Constante de equilibrio para la disociación de un ácido:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Constante de Planck (sección 13.1): Constante de proporcionalidad (h) en la ecuación $E = h\nu$, que relaciona la energía (E) con la frecuencia (ν) de la radiación electromagnética.

Constante dieléctrica (sección 8.12): Una medida de la capacidad que tiene un material para dispersar la fuerza de atracción entre partículas con carga opuesta. El símbolo de la constante dieléctrica es ϵ.

Constitución (sección 1.6): Orden de conexiones atómicas que define una molécula.

Contorno de superficie (sección 1.1): La superficie que encierra la región donde es alta (90-95%) la probabilidad de encontrar un electrón.

Copolímero (sección 29.3): Polímero que se forma a partir de dos o más monómeros distintos.

Copolímero de bloque (sección 29.16): Copolímero de los monómeros A y B, en el que se alternan tramos de poli-A y poli-B de longitud variable.

Copolímero de injerto (sección 29.16): Un copolímero de los monómeros A y B, en el que se fijan ramificaciones de poli-A a una cadena principal de poli-B.

Corriente de anillo (sección 13.5): Campo eléctrico asociado con un sistema circulante de electrones π.

COSY (sección 13.19): Una técnica de RMN 2D que correlaciona los desplazamientos químicos de núcleos con espínes acoplados. COSY es el acrónimo de espectroscopia correlacionada (*correlated spectroscopy*).

COX-2 (sección 26.6): Ciclooxigenasa-2, una enzima que cataliza la biosíntesis de las prostaglandinas. Los inhibidores de COX-2 reducen el dolor y la inflamación bloqueando la actividad de esta enzima.

Craqueo (sección 2.16): Un paso clave en la refinación del petróleo, en el que los hidrocarburos de alto peso molecular se convierten en otros de menor peso molecular por ruptura térmica o catalítica de enlaces carbono-carbono.

Cristalito (sección 29.5): Una región cristalina ordenada dentro de un polímero.

Cromatografía (sección 13.22): Un método de separación y análisis de mezclas, basado en las diferentes velocidades a las que distintos compuestos se separan de una fase estacionaria por medio de una fase móvil.

Cromóforo (sección 13.21): La unidad estructural de una molécula responsable de la absorción de radiación de determinada frecuencia; es un término que se suele aplicar en la espectroscopia de ultravioleta-visible.

C-terminal (sección 27.7): El aminoácido en el extremo de una cadena de péptido o de proteína, que tiene intacto su grupo carboxilo, es decir, en el que el grupo carboxilo no es parte del enlace peptídico.

Cuanto (sección 13.1): La energía asociada con un fotón.

Degradación de Edman (sección 27.13): Método para determinar el aminoácido N-terminal de un péptido o una proteína. Implica tratar el material con isotiocianato de fenilo ($C_6H_5N{=}C{=}S$), romperlo con ácido y a continuación identificar la feniltiohidantoína (derivado PTH) producida.

Densidad de espín (sección 4.16): Una medida de la distribución de electrones no apareados en los diversos átomos de una molécula.

DEPT (sección 13.18): Iniciales de *distortionless enhancement of polarization transfer*, aumento de la transferencia de polarización sin distorsiones. La DEPT es una técnica de RMN que revela la cantidad de hidrógenos unidos directamente con un carbono causante de determinada señal.

Derivado de ácido carboxílico (sección 20.1): Compuesto que forma un ácido carboxílico por hidrólisis. Los derivados de ácido carboxílico incluyen los cloruros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres y amidas.

Desacoplamiento (sección 13.17): En espectroscopia de RMN, todo proceso que destruye el acoplamiento de espines nucleares entre dos núcleos. En la espectroscopia de RMN de ^{13}C se emplean dos tipos de desacoplamiento. El desacoplamiento de banda ancha elimina todos los acoplamientos ^{1}H–^{13}C; el desacoplamiento fuera de resonancia elimina todos los acoplamientos ^{1}H–^{13}C, excepto los que hay entre átomos directamente unidos.

Descarboxilación (sección 19.17): Reacción del tipo $RCO_2H \longrightarrow RH + CO_2$, en la que se pierde dióxido de carbono a partir de un ácido carboxílico. En general, la descarboxilación sólo es fácil cuando se trata de ácido 1,3-dicarboxílico, o un β-cetoácido.

Desdoblamiento espín-espín (sección 13.7): La división de señales de RMN causada por el acoplamiento de los espines nucleares. Sólo los núcleos no equivalentes (como protones con distintos desplazamientos químicos) pueden dividir mutuamente las señales.

Deshidratación (sección 5.9): Eliminación de H y OH de átomos adyacentes. El término se emplea con más frecuencia en la preparación de alquenos calentando alcoholes en presencia de un catalizador ácido.

1,2-, 1,3- y 1,4-Deshidrobenceno: Vea *bencino*.

Deshidrogenación (sección 5.1): Eliminación en la que se pierde H_2 de átomos adyacentes. El término se encuentra con más frecuencia en la preparación industrial del etileno a partir del etano, del propeno a partir del propano, del 1,3-butadieno a partir del butano, y del estireno a partir del etilbenceno.

Deshidrohalogenación (sección 5.14): Reacción en la que un halogenuro de alquilo, al tratarlo con una base como etóxido de sodio, se convierte en un alqueno por pérdida de un protón de un carbono, y el halógeno del carbono adyacente.

Deshidrohalogenación doble (sección 9.7): Reacción en la que un dihalogenuro geminal o vecinal, al tratarlo con una base muy fuerte, como amida de sodio, se convierte en un alquino al perder dos protones y los dos halógenos sustituyentes.

Deslocalización (sección 1.8): Asociación de un electrón con más de un átomo. El ejemplo más sencillo es el par de electrones compartido (enlace covalente). La deslocalización es importante en sistemas conjugados de electrones π, donde un electrón puede estar asociado con varios átomos de carbono.

Desoxiazúcar (sección 25.10): Un carbohidrato en el que uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un hidrógeno.

Desplazamiento de hidruro (sección 5.13): Migración de un hidrógeno con un par de electrones (H:) de un átomo a otro. Los desplazamientos de hidruro son más frecuentes en los rearreglos de carbocationes.

Desplazamiento químico (sección 13.4): Una medida de la protección que está en el núcleo de determinado átomo. Los núcleos de distintos átomos tienen distintos desplazamientos químicos, y los núcleos del mismo átomo tienen desplazamientos químicos que son sensibles a su ambiente molecular. En la resonancia magnética nuclear protónica y de carbono 13, los desplazamientos químicos se citan en δ, o partes por millón (ppm) de los hidrógenos o carbonos, respectivamente, del tretrametilsilano.

Desproporción (sección 29.7): Una reacción en la que la transferencia de un átomo de una cadena creciente de un polímero a otra termina ambas.

Detergentes (sección 19.5): Sustancias que limpian por acción micelar. Aunque el término suele referirse a un detergente sintético, también los jabones son detergentes.

Diagrama de energía potencial (sección 2.18): Gráfica de energía potencial en función de una medida arbitraria del grado con el que se ha completado una reacción (la coordenada de reacción). El punto de energía potencial máxima es el estado de transición.

Diastereotópico (sección 7.13): Describe dos átomos o grupos en una molécula que están unidos al mismo átomo, pero están en ambientes estereoquímicamente distintos, que no son imagen especular entre sí. Los dos protones en negrita, en el $\mathbf{H_2}C{=}CHCl$, por ejemplo, son diastereotópicos. Uno es cis al cloro, y el otro es trans.

Diasterómeros (sección 7.10): Estereoisómeros que no son enantiómeros, estereoisómeros que no son imagen especular entre sí.

Diazoación (sección 22.16): Reacción en la que una arilamina primaria se convierte en el ion diazonio correspondiente, por nitrosación.

β-Dicetona (sección 18.6): Compuesto del tipo

$$RC(=O)CH_2C(=O)R'$$

también llamado 1,3-dicetona.

Dieckman, reacción de (sección 21.3): Una versión intramolecular de la condensación de Claisen.

Diels-Alder, reacción de (sección 10.13): Adición conjugada de un alqueno a un dieno conjugado, para formar un derivado del ciclohexeno. Las reacciones de Diels-Alder son de extremada utilidad en síntesis.

Dieno acumulado (sección 10.6): Dieno del tipo $C{=}C{=}C$ en el que un carbono tiene enlaces dobles con otros dos.

Dieno aislado (sección 10.6): Dieno del tipo

Dieno conjugado (sección 10.6): Sistemas del tipo $C{=}C{-}C{=}C$, en los que dos pares de carbonos con enlace doble están unidos por un enlace sencillo. Los electrones π están deslocalizados en toda la unidad de cuatro carbonos consecutivos, con hibridación sp^2.

Dienófilo (sección 10.13): El alqueno que se adiciona al dieno en una reacción de Diels-Alder.

Dihalogenuro geminal (sección 9.7): Un dihalogenuro de la forma R_2CX_2, en el que los dos sustituyentes halógeno están en el mismo carbono.

Dímero (sección 6.22): Molécula formada por la combinación de dos moléculas idénticas.

Diol geminal (sección 17.6): El hidrato $R_2C(OH)_2$ de un aldehído o una cetona.

Diol vecinal (sección 15.5): Compuesto que tiene dos grupos hidroxilo (—OH) en carbonos adyacentes con hibridación sp^3.

Diolvente prótico (sección 8.10): Un disolvente que tiene protones fácilmente intercambiables, en especial los protones unidos a oxígeno, como en los grupos hidroxilo.

Dipéptido (sección 27.7): Un compuesto en el que se enlazan dos α-aminoácidos por un enlace amida entre el grupo amino de uno y el grupo carboxilo del otro:

$$H_3\overset{+}{N}CH(R)C(=O){-}NHCH(R')CO_2^-$$

Director meta (sección 12.9): Un grupo que, cuando está presente en un anillo de benceno, dirige al electrófilo entrante a una posición meta respecto a sí mismo.

Director orto, para (sección 12.9): Un grupo que, cuando está presente en un anillo de benceno, dirige un electrófilo entrante a las posiciones orto y para respecto a sí mismo.

Disacárido (secciones 25.1 y 25.14): Un carbohidrato que forma dos unidades de monosacárido (que pueden ser iguales o distintas) por hidrólisis.

Disolvente aprótico (sección 8.10): Un disolvente que no tiene protones fácilmente intercambiables, como los que están unidos al oxígeno de grupos hidroxilo.

Doble hélice (sección 28.8): La forma en que se presenta normalmente el ADN en los sistemas vivos. Se asocian dos hebras complementarias de ADN entre sí, mediante puentes de hidrógeno entre sus pares de bases, y cada hebra de ADN adopta una forma helicoidal.

Ecuación de Henderson-Hasselbalch (sección 19.4): Una ecuación que relaciona el grado de disociación de un ácido a determinado pH, con su pK_a.

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

Efecto anomérico (sección 25.8): La preferencia para que un sustituyente electronegativo, en especial un grupo hidroxilo, ocupe

una orientación axial cuando está enlazado con el carbono anomérico en la forma piranosa de un carbohidrato.

Efecto de campo (sección 19.6): Un efecto electrónico en una molécula, que se transmite de un sustituyente a un sitio de reacción, a través del medio (por ejemplo, del disolvente).

Efecto de peróxido (sección 6.8): Inversión de la regioselectividad, observado en la adición de bromuro de hidrógeno a alquenos, debido a la presencia de peróxidos en la mezcla de reacción.

Efecto electrónico (sección 5.6): Un efecto sobre la estructura o la reactividad que se atribuye al cambio de distribución electrónica que causa un sustituyente en una molécula.

Efecto estereoelectrónico (sección 5.16): Un efecto electrónico que depende del arreglo espacial entre los orbitales del donador y el aceptor de electrones.

Efecto inductivo (sección 1.15): Un efecto electrónico transmitido por polarización sucesiva de los enlaces σ dentro de una molécula o ion.

Efecto isotópico (sección 5.17): La diferencia en una propiedad, por lo general la velocidad de reacción, que es evidente cuando se comparan isótopos del mismo átomo.

Efecto isotópico del deuterio (sección 5.17): La diferencia en una propiedad, en general la velocidad de reacción, que resulta cuando se sustituyen uno o más átomos de ^1H en un compuesto por ^2H.

Eje de quiralidad (sección 10.9): Línea trazada a través de una molécula, que es análoga al eje de longitud de un tornillo o hélice derechos o izquierdos.

Elastómero (sección 29.6): Un polímero sintético que posee elasticidad.

Electrófilo (sección 4.8): Una especie (ion o compuesto) que puede actuar como un ácido de Lewis, o como aceptor de un par electrónico; un "buscador de electrones". Los carbocationes son una clase de electrófilos.

Electroforesis (sección 27.3): Método para separar sustancias con base en su tendencia a migrar hacia un electrodo con carga positiva o negativa a determinado pH.

Electronegatividad (sección 1.5): Una medida de la capacidad que tiene un átomo para atraer los electrones en un enlace covalente. El flúor es el elemento más electronegativo.

Electrones de valencia (sección 1.1): Los electrones más externos de un átomo. Para los elementos de la segunda fila, son los electrones $2s$ y $2p$.

Elementos de insaturación: Vea *índice de deficiencia de hidrógeno*.

Eliminación β (sección 5.8): Reacción en la que se forma un enlace doble o triple, por pérdida de átomos o grupos de átomos adyacentes. (Vea *deshidratación, deshidrogenación, deshidrohalogenación* y *deshidrogenación doble*.)

Eliminación de Hofmann (sección 22.14): Conversión de un hidróxido cuaternario de amonio, en especial un hidróxido de alquiltrimetilamonio, en un alqueno, por calentamiento. La eliminación se efectúa en la dirección que forme el enlace doble menos sustituido.

$$R_2CH-\underset{\substack{|\\ {}^{+}N(CH_3)_3}}{CR'_2}\;HO^- \xrightarrow{\text{calor}} R_2C{=}CR'_2 + N(CH_3)_3 + H_2O$$

Enamina (sección 17.11): Producto de la reacción de una amina secundaria y un aldehído o una cetona. Las enaminas se caracterizan por tener la estructura general

$$R_2C{=}\underset{\substack{|\\ NR'_2}}{CR}$$

Enantiómeros (sección 7.1): Estereoisómeros relacionados como un objeto y su imagen especular que no se superponen.

Enantiotópico (sección 7.9): Describe dos átomos o grupos en una molécula, cuyos ambientes son imágenes especulares que no se superponen entre sí. Los dos protones indicados en negrita, en el $CH_3C\mathbf{H_2}Cl$, por ejemplo, son enantiotópicos. Al sustituir el primero, y después el otro, mediante algún grupo indicador arbitrario, produce compuestos que son enantiómeros entre sí.

Endergónico (sección 6.11): Un proceso en el que $\Delta G°$ es positiva.

Endotérmico (sección 1.2): Término que describe un proceso o reacción que absorbe calor.

Energía de activación (sección 3.2): Energía mínima que debe poseer un sistema reaccionante, respecto al estado más estable, para efectuar un cambio químico o estructural.

Energía de disociación de enlace (secciones 1.3 y 4.6): Para una sustancia A:B, la energía necesaria para romper el enlace entre A y B, de modo que cada uno conserve uno de los electrones del enlace.

Energía de Gibbs (sección 6.11): La energía libre (energía disponible para efectuar trabajo) de un sistema.

Energía de ionización (sección 1.2): Cantidad de energía necesaria para quitar un electrón de alguna especie.

Energía de resonancia (sección 10.7): Grado en el que se estabiliza una sustancia por deslocalización electrónica. Es la diferencia de energías entre la sustancia y un modelo hipotético en el que los electrones están localizados.

Energía libre (sección 3.10): La energía disponible de un sistema. El símbolo es G. Vea también *energía de Gibbs*.

Energía potencial (sección 2.18): La energía de un sistema, exceptuando su energía cinética.

Enlace π (sección 2.20): En los alquenos, enlace formado por el traslape de orbitales p de forma paralela. Un enlace π es más débil que un enlace σ. El enlace doble carbono-carbono en los alquenos consiste en dos carbonos con hibridación sp^2 unidos por un enlace σ y un enlace π.

Enlace σ (sección 2.3): Una unión entre dos átomos, en la que los orbitales que intervienen se traslapan a lo largo del eje internuclear. Un corte transversal perpendicular al eje internuclear es un círculo.

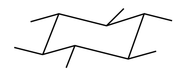
Enlace axial (sección 3.8): Un enlace con un carbono en la conformación de silla del ciclohexano, orientado como los seis enlaces "hacia arriba y hacia abajo" de la siguiente figura:

Enlace covalente (sección 1.3): Enlace químico entre dos átomos, al compartir dos electrones entre ellos.

Enlace covalente polar (sección 1.5): Un par compartido de electrones en el que los electrones son atraídos más por uno de los átomos enlazados que por el otro.

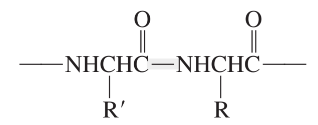
Enlace doble (sección 1.4): Enlace que se forma al compartir cuatro electrones entre dos átomos.

Enlace ecuatorial (sección 3.8): Un enlace con un carbono, en la conformación de silla del ciclohexano, orientado aproximadamente a lo largo del ecuador de la molécula.



Enlace iónico (sección 1.2): Enlace químico entre partículas de carga opuesta, causado por la atracción electrostática entre ellas.

Enlace peptídico (sección 27.7: Un enlace amida entre el grupo carboxilo de un α-aminoácido y el grupo amino de otro.



(El enlace destacado es el enlace peptídico.)

Enlace triple (sección 1.4): Enlace que se forma al compartir seis electrones entre dos átomos.

Enol (sección 9.12): Compuesto del tipo

$$\mathrm{R\overset{OH}{\overset{|}{C}}{=}CR_2}$$

Los enoles están en equilibrio con un aldehído o una cetona isoméricos, pero normalmente son mucho menos estables que los aldehídos y las cetonas.

Entalpía (sección 2.18): El contenido de calor de una sustancia; su símbolo es *H*.

Enzima (sección 27.20): Una proteína que cataliza una reacción química en un sistema vivo.

Enzimas de restricción (sección 28.14): Enzimas que catalizan la ruptura del ADN en sitios específicos.

Epímeros (sección 25.20): Diasterómeros que difieren en la configuración sólo en uno de sus centros de quiralidad.

Epoxidación (sección 6.19): Conversión de un alqueno en un epóxido, por tratamiento con un peroxiácido.

Epoxidación de Sharpless (sección 16.9): Epoxidación, en especial enantioselectiva, de un alcohol alílico con hidroperóxido de *ter*-butilo, en presencia de un catalizador de Ti(IV) y tartrato de dietilo.

Epóxido (sección 6.19): Compuesto del tipo

$$\mathrm{R_2C \overset{\quad O \quad}{—} CR_2}$$

Eritro (sección 7.11): Término que se aplica a la configuración relativa de dos centros de quiralidad dentro de una molécula. El estereoisómero eritro tiene los sustituyentes semejante en el mismo lado de una proyección de Fischer.

Escualeno (sección 26.11): Un triterpeno natural, a partir del cual se sintetizan los esteroides.

Espectro (sección 13.2): Resultado, en general en forma de gráfica, de un espectrómetro. El análisis de un espectro proporciona información acerca de la estructura molecular.

Espectrometría de masas (sección 13.22): Método analítico en el que se ioniza una molécula, y los diversos iones se examinan con base en su relación de carga a masa.

Espectrómetro (sección 13.1): Instrumento para medir la absorción de radiación electromagnética por una muestra.

Espectroscopia de infrarrojo (IR) (sección 13.20): Técnica analítica que se basa en la energía absorbida por una molécula cuando vibra, alargando y flexionando sus enlaces. La espectroscopia de infrarrojo se utiliza para analizar los grupos funcionales en una molécula.

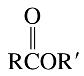
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) (sección 13.3): Método para determinar la estructura, basado en el efecto de un ambiente molecular sobre la energía requerida para pasar determinado núcleo de un estado de espín de baja energía a uno de mayor energía.

Espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-VIS) (sección 13.21): Método analítico que se basa en transiciones entre estados de energía electrónica en las moléculas. Es útil en el estudio de sistemas conjugados, como los polienos.

Estado de oxidación: Vea *número de oxidación*.

Estado de transición (sección 3.1): El punto de energía máxima en un paso elemental de un mecanismo de reacción.

Éster (secciones 4.20 y 20.1): Compuesto del tipo



Estereoisómero meso (sección 7.11): Una molécula aquiral que tiene centros de quiralidad. La clase más común de compuestos meso es una molécula que tiene dos centros de quiralidad y un plano de simetría.

Estereoisómeros (sección 3.11): Isómeros con la misma constitución, pero que difieren con respecto al arreglo de sus átomos en el espacio. Los estereoisómeros pueden ser *enantiómeros* o *diasterómeros*.

Estereoquímica (capítulo 7): Química en tres dimensiones; es la relación de las propiedades físicas y químicas, con el arreglo espacial de los átomos en una molécula.

Esterificación de Fischer (secciones 15.8 y 19.14): Formación de un éster catalizada por ácidos, entre un alcohol y un ácido carboxílico:

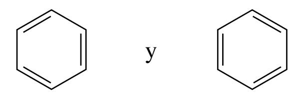
$$\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + R'OH \xrightarrow{H^+} R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR' + H_2O}$$

Esteroide (sección 26.11): Tipo de lípido presente tanto en plantas como en animales, caracterizado por un núcleo de cuatro anillos fusionados (tres son de seis miembros y uno es de cinco). El esteroide más abundante en los animales es el colesterol.

Esteroide anabólico (sección 26.15): Un esteroide que favorece el crecimiento muscular.

Estructura cuaternaria (sección 27.22): Descripción de la forma en que se organizan dos o más cadenas de proteínas, no unidas por enlaces químicos, para formar una proteína más grande.

Estructura de Kekulé (sección 11.2): Fórmula estructural de un compuesto aromático que satisface las reglas usuales de los enlaces, y que suele caracterizarse por un patrón de enlaces sencillos y dobles alternados. Hay dos fórmulas de Kekulé para el benceno:



Una sola estructura de Kekulé no describe por completo el enlace real en la molécula.

Estructura de Lewis (sección 1.3): Fórmula química en la que los electrones se representan con puntos. Dos puntos (o una línea) entre dos átomos representan un enlace covalente en una estructura de Lewis. Los electrones no compartidos se muestran en forma explícita, y las estructuras de Lewis estables son aquellas en que se satisface la regla del octeto.

Estructura primaria (sección 27.8): La secuencia de aminoácidos en un péptido o una proteína.

Estructura secundaria (sección 27.19): La conformación, con respecto a los aminoácidos más próximos, en un péptido o una proteína. La hélice α y la lámina β plegada, son ejemplos de estructuras secundarias de proteínas.

Estructura terciaria (sección 27.20): Una descripción de la forma en que se dobla una cadena de proteína.

Estructuras contribuyentes (sección 1.8): Las diversas estructuras de resonancia que pueden escribirse para una molécula.

Eteno (sección 5.1): Nombre de la IUPAC para el $H_2C{=}CH_2$. Sin embargo, el nombre común, etileno, se usa con mucha mayor frecuencia, y en este caso lo permiten las reglas de la IUPAC.

Éter (sección 16.1): Molécula que contiene una unidad C—O—C, como ROR′, ROAr o ArOAr.

Éter corona (sección 16.4): Un poliéter cíclico que, mediante fuerzas de atracción ion-dipolo, forma complejos estables con iones metálicos. Esos complejos, junto con su anión acompañante, son solubles en disolventes no polares.

Etileno (sección 5.1): $H_2C{=}CH_2$, el alqueno más simple y la sustancia orgánica industrial más importante.

Etilo, grupo (sección 2.13): El grupo CH_3CH_2—.

Exceso enantiomérico (sección 7.4): Diferencia entre el porcentaje del enantiómero principal, presente en una mezcla, y el porcentaje de su imagen especular. Un material ópticamente puro tiene un exceso enantiomérico de 100%. Una mezcla racémica tiene un exceso enantiomérico de cero.

Exergónico (sección 6.11): Un proceso en el que ΔG° es negativa.

Exotérmico (sección 1.2): Término que describe una reacción o proceso que desprende calor.

Factor de velocidad parcial (sección 12.10): En la sustitución electrofílica aromática, número que compara la velocidad de ataque en determinado carbono del anillo, con la velocidad de ataque en la única posición del benceno.

Fenilo, grupo (sección 11.7): El grupo

Con frecuencia se abrevia C_6H_5—.

Fenoles (sección 24.1): Familia de compuestos que se caracteriza por tener un sustituyente hidroxilo en un anillo aromático, como en ArOH. El *fenol* también es el nombre del compuesto base, C_6H_5OH.

Flechas curvas (sección 1.11): Flechas que indican la dirección del movimiento de los electrones en las reacciones químicas. También se usa para indicar diferencias en la posición de los electrones, entre formas de resonancia.

Forma furanosa (sección 25.6): Anillo de cinco miembros originado por la formación de un hemiacetal cíclico entre el grupo carbonilo y un grupo hidroxilo de un carbohidrato.

Forma piranosa (sección 25.7): Anillo de seis miembros originado en la formación del hemiacetal cíclico entre el grupo carbonilo y un grupo hidroxilo de un carbohidrato.

Fórmula de líneas de enlace (sección 1.6): Fórmula en la cual se indican las uniones entre carbonos, pero no los carbonos e hidrógenos individuales. La siguiente fórmula de líneas de enlace

representa al compuesto $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$.

Fórmula estructural condensada (sección 1.6): Fórmula estructural en la que se usan subíndices para indicar átomos o grupos que se repiten, como en $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$.

Fórmula molecular (sección 1.6): Fórmula química en la que se usan subíndices para indicar la cantidad de átomos de cada elemento presente en una molécula. En los compuestos orgánicos, se cita primero el carbono; el hidrógeno en segundo lugar, y los elementos restantes en orden alfabético.

Fórmulas de Haworth (sección 25.6): Representaciones en el plano, de las formas furanosa y piranosa de los carbohidratos.

Fosfodiéster (sección 28.6): Compuesto del tipo indicado abajo, en especial cuando R y R′son D-ribosa o 2-desoxi-D-ribosa.

R—O—P(=O)(OH)—O—R′

Fosfolípido (sección 26.4): Un diacilglicerol que contiene un "grupo cabeza" colina-fosfato. También se le llama fosfatidilcolina.

Fotón (sección 13.1): Término que se aplica a un "paquete" o partícula individual de energía de radiación electromagnética.

Frecuencia (sección 13.1): Cantidad de ondas por unidad de tiempo. Aunque con frecuencia se expresa en hertz (Hz) o ciclos por segundo, la unidad SI de la frecuencia es s^{-1}.

Fries, rearreglo de (sección 24.9): Rearreglo de un éster de arilo, para formar un derivado del fenol acilado en el anillo, promovida por cloruro de aluminio.

Fuerza de dispersión (sección 2.17): Fuerza de atracción que implica dipolos inducidos.

Fuerzas de London (sección 2.17): Vea *Atracción dipolo inducido/dipolo inducido*.

Fuerzas de van der Waals (sección 2.17): Fuerzas intermoleculares que no implican iones (como fuerzas dipolo-dipolo, dipolo/dipolo inducido y dipolo inducido/dipolo inducido).

Fuerzas intermoleculares (sección 2.17): Fuerzas, sean de atracción o de repulsión, entre dos átomos o grupos de moléculas *separadas*.

Fuerzas intramoleculares (sección 2.18): Fuerzas, sean de atracción o de repulsión, entre dos átomos o grupos *dentro* de la misma molécula.

Funcional, grupo (sección 4.1): Un átomo o grupo de átomos en una molécula responsables de su reactividad bajo un conjunto dado de condiciones.

Funciones de onda (sección 1.1): Las soluciones a las expresiones aritméticas que representan la energía de un electrón en un átomo.

G (sección 6.11): Símbolo de la energía de Gibbs.

Gabriel, síntesis de (sección 22.8): Método para sintetizar alquilaminas primarias, en el que un paso clave es la formación de un enlace carbono-nitrógeno por alquilación de la sal de potasio de la ftalimida.

Gases nobles (sección 1.1): Los elementos del grupo 8A de la tabla periódica (helio, neón, argón, kriptón, xenón y radón). También se les llama *gases raros*. Con pocas excepciones, son químicamente inertes.

Genoma (sección 28.7): El agregado de todos los genes que determinan cómo se desarrolla un organismo.

Genómica (sección 28.15): El estudio de las secuencias del genoma, y su función.

Glicólisis (sección 25.20): Proceso bioquímico en el cual la glucosa se convierte en piruvato, liberando energía.

Glicósido (sección 25.13): Un carbohidrato derivado, en el que el grupo hidroxilo en la posición anomérica ha sido sustituido por algún otro grupo. Un *O*-glicósido es un éter de un carbohidrato, en el que la posición anomérica tiene un grupo alcoxi.

Glucógeno (sección 25.15): Un polisacárido que existe en animales, y se deriva de la glucosa. Tiene estructura similar a la de la amilopectina.

Grasas y aceites (sección 26.2): Triésteres del glicerol. Las grasas son sólidas a la temperatura ambiente, y los aceites son líquidos.

Grignard, reactivo de (sección 14.4): Un compuesto de organomagnesio del tipo RMgX, formado por la reacción de magnesio con un halogenuro de alquilo o arilo.

Grupo protector (sección 17.9): Una alteración provisional en la naturaleza de un grupo funcional para hacerlo inerte bajo las condiciones en que se efectúa la reacción en otro lugar de la molécula. Para ser de utilidad en síntesis orgánica, un grupo protector debe ser estable bajo un conjunto determinado de condiciones de reacción, y, sin embargo, debe incorporarse y eliminarse con facilidad.

Grupo saliente (sección 5.15): El grupo, normalmente un ion halogenuro, que se suelta de un carbono en una sustitución o una eliminación nucleofílicas.

Halogenación (secciones 4.14 y 12.5): Reemplazo de un hidrógeno por un halógeno. Los ejemplos que se encuentran con más frecuencia son la halogenación de alcanos por radicales libres, y la halogenación de arenos por sustitución electrofílica aromática.

Halogenuro de alquilo (sección 4.1): Compuesto del tipo RX, donde X es un halógeno sustituyente (F, Cl, Br, I).

Halohidrina (sección 6.18): Un compuesto que contiene al mismo tiempo un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo. El término se usa con más frecuencia para compuestos en los que el halógeno y el grupo hidroxilo están en átomos adyacentes (halohidrinas vecinales). Las halohidrinas más frecuentes son las clorohidrinas y las bromohidrinas.

Hebra delantera (sección 28.10): En la replicación del ADN, la hebra que crece hacia la horquilla de replicación.

Hebra trasera (sección 28.10): En la replicación del ADN, la hebra que crece alejándose de la horquilla de replicación.

Hélice α (sección 27.19): Un tipo de estructura secundaria de las proteínas. Es una hélice derecha caracterizada por tener puentes de hidrógeno entre los grupos NH y C═O. Contiene aproximadamente 3.6 aminoácidos por vuelta.

Hell-Volhard-Zelinsky, reacción de (sección 19.16): La α-halogenación de un ácido carboxílico, catalizada por trihalogenuro de fósforo:

$$R_2CHCO_2H + X_2 \xrightarrow[\text{o } PX_3]{P} R_2C(X)CO_2H + HX$$

Hemiacetal (sección 17.8): Producto de adición nucleofílica de una molécula de un alcohol a un aldehído o a una cetona. Los hemiacetales son compuestos del tipo

$$R_2C(OH)\text{—}OR'$$

Hemicetal (sección 17.8): Un hemiacetal derivado de una cetona.

HETCOR (sección 13.19): Una técnica de RMN 2D que correlaciona el desplazamiento químico ^{1}H de un protón con el desplazamiento químico ^{13}C del carbono al que está unido. HETCOR son las siglas en inglés de correlación de desplazamiento químico heteronuclear (*heteronuclear chemical shift correlation*).

Heteroátomo (sección 1.6): Un átomo en una molécula orgánica que no es carbono ni hidrógeno.

Hexosa (sección 25.4): Un carbohidrato con seis átomos de carbono.

Hibridación *sp* (sección 2.21): Estado de hibridación adoptado por el carbono cuando se une a otros dos átomos como, por ejemplo, en los alquinos. El orbital *s* y uno de los orbitales 2*p* se mezclan para formar dos orbitales híbridos *sp* equivalentes. Una geometría lineal es característica de la hibridación *sp*.

Hibridación sp^2 (sección 2.20): Un modelo para describir el enlace de un carbono unido a otros tres átomos o grupos. El orbital 2*s* y dos de los orbitales 2*p* se combinan para formar un conjunto de tres orbitales sp^2 equivalentes que tienen 33.3% de carácter *s* y 66.7% de carácter *p*. Un orbital *p* queda sin hibridar. Una geometría trigonal plana es característica de la hibridación sp^2.

Hibridación sp^3 (sección 2.6): Un modelo para describir el enlace de un carbono enlazado con otros cuatro átomos o grupos. El orbital 2*s* y los tres orbitales 2*p* del carbono se combinan para formar un conjunto de cuatro orbitales equivalentes que tienen 25% de carácter *s* y 75% de carácter *p*. Esos orbitales están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro.

Híbrido de resonancia (sección 1.8): El conjunto de estructuras de Lewis que representan la distribución electrónica de una molécula.

Hidratación (sección 6.10): Adición de los elementos del agua (H, OH) a un enlace múltiple.

Hidroboración-oxidación (sección 6.12): Secuencia de reacciones que implica una etapa separada de hidroboración y una etapa de oxidación. En la etapa de hidroboración, el diborano se adiciona a un alqueno, para formar un alquilborano. En la etapa de oxidación, el alquilborano se oxida con peróxido de hidrógeno para formar un alcohol. El producto de la reacción es un alcohol, que corresponde a la hidratación syn, anti-Markovnikov de un alqueno.

Hidrocarburo (sección 2.1): Un compuesto que sólo contiene carbono e hidrógeno.

Hidrocarburo insaturado (sección 6.1): Un hidrocarburo que puede participar en reacciones de adición; es decir, uno que contiene enlaces múltiples.

Hidrocarburo policíclico (sección 3.14): Un hidrocarburo en el que dos carbonos son comunes a dos o más anillos.

Hidrocarburo policíclico aromático (sección 11.8). Un hidrocarburo aromático caracterizado por la presencia de dos o más anillos de benceno fusionados.

Hidrocarburo saturado (sección 6.1): Un hidrocarburo en el que no hay enlaces múltiples.

Hidrocarburos parafínicos (sección 2.18): Nombre anterior de los alcanos y cicloalcanos.

Hidrofílico (sección 19.5): Literalmente significa “afinidad por el agua”. Término que se aplica a sustancias solubles en agua, en general debido a su capacidad para formar puentes de hidrógeno con el agua.

Hidrofóbico (sección 19.5): Literalmente significa “repulsión por el agua”. Término que se aplica a sustancias no solubles en agua, pero solubles en medios no polares, semejantes a los hidrocarburos.

Hidroformilación (sección 17.5): Un proceso industrial para preparar aldehídos ($RCH_2CH_2CH{=}O$) por reacción de alquenos terminales ($RCH{=}CH_2$) con monóxido de carbono.

Hidrogenación (sección 6.1): Adición de H_2 a un enlace múltiple.

Hidrogenación homogénea (sección 14.15): Hidrogenación de un enlace doble catalizada por un compuesto organometálico soluble en el disolvente en el que se efectúa la reacción.

Hidrólisis (sección 6.9): Ruptura de un enlace inducida por el agua.

Hidroxilación (sección 15.5): Reacción, o secuencia de reacciones, donde un alqueno se convierte en un diol vecinal.

Hiperconjugación (sección 4.10): Deslocalización de electrones.

Histonas (sección 28.9): Proteínas que se asocian con el ADN en los nucleosomas.

HOMO (sección 10.14): Orbital molecular ocupado de mayor energía (*highest occupied molecular orbital*). Es el orbital de mayor energía que contiene al menos uno de los electrones de una molécula.

Homopolímero (sección 29.3): Polímero que se forma a partir de un solo monómero.

Horquilla de replicación (sección 28.9): Punto en el que se separan las hebras de la doble hélice del ADN.

Hückel, regla de (sección 11.19): Los hidrocarburos monocíclicos planos y completamente conjugados poseen estabilidad especial, cuando la cantidad de sus electrones $\pi = 4n + 2$, donde n es un entero.

Hund, regla de (sección 1.1): Cuando dos orbitales tienen igual energía, son ocupados por electrones de tal modo que cada uno está medio lleno antes de que alguno se ocupe doblemente.

Icosanoides (sección 26.6): Un grupo de compuestos naturales derivados de ácidos carboxílicos C_{20} no saturados.

Iluro (sección 17.12): Una molécula neutra en la que dos átomos con carga opuesta, cada uno de los cuales tiene un octeto de electrones, se enlazan directamente entre sí. El compuesto

$$(C_6H_5)_3\overset{+}{P}-\overset{-}{\ddot{C}}H_2$$

es ejemplo de un iluro.

Imágenes por resonancia magnética (IRM) (sección 13.13): Un método de diagnóstico en medicina en el que los tejidos se examinan por RMN.

Imina (sección 17.10): Compuesto del tipo $R_2C{=}NR'$ que se forma por la reacción de un aldehído o una cetona con una amina primaria ($R'NH_2$). A veces, a las iminas se les llama *bases de Schiff*.

Impacto electrónico (sección 13.22): Método de producir iones positivos en espectrometría de masas, en el que una molécula es bombardeada por electrones de alta energía.

Impedimento estérico (secciones 3.2, 6.3 y 8.4): Un efecto, sobre la estructura o la reactividad, que depende de las fuerzas de van der Waals de repulsión.

Índice de deficiencia de hidrógeno (sección 13.23): Una medida de los enlaces dobles y anillos totales que contiene una molécula. Se determina comparando la fórmula molecular C_nH_x del compuesto con la de un alcano que tenga la misma cantidad de carbonos, de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Índice de deficiencia de hidrógeno} = \frac{1}{2}(C_nH_{2n+2} - C_nH_x)$$

Inhibidor de proteasa (sección 28.13): Una sustancia que interfiere con la hidrólisis enzimática de enlaces peptídicos.

Intermediario (sección 3.9): Especie transitoria que se forma durante una reacción química. En general, un intermediario no es estable bajo las condiciones de su formación, y progresa para formar el producto. A diferencia de un estado de transición, que corresponde a un máximo de una superficie de energía potencial, un intermediario está en un mínimo de energía potencial.

Intermediario tetraédrico (sección 19.14 y capítulo 20): El intermediario clave en la sustitución nucleofílica en el acilo. Se forma por adición nucleofílica al grupo carbonilo, de un derivado de ácido carboxílico.

Inversión de la configuración (sección 8.3): Inversión del arreglo tridimensional de los cuatro enlaces con un carbono con hibridación sp^3. La representación de abajo ilustra la inversión de la configuración en una sustitución nucleofílica, donde LG es el grupo saliente y Nu es el nucleófilo.

$$wxyC-LG \longrightarrow Nu-Cxyw$$

Inversión de Walden (sección 8.3): Originalmente, una secuencia de reacciones desarrollada por Paul Walden, donde un material de partida quiral se transformaba en su enantiómero por una serie de reacciones estereoespecíficas. El uso actual del término es más general, y se refiere a la inversión de la configuración que se presenta en cualquier sustitución nucleofílica bimolecular.

Inversión del anillo (sección 3.9): Proceso por el que una conformación de silla del ciclohexano se convierte en una silla de imagen especular. Todos los sustituyentes ecuatoriales se transforman en axiales, y viceversa. También se llama doblez del anillo o interconversión silla-silla.

Ion acilio (sección 12-7): Es el catión $R-C{\equiv}\overset{+}{O}:$

Ion alcóxido (sección 5.14): Base conjugada de un alcohol; es una especie del tipo $R-\ddot{\underset{..}{O}}:^-$.

Ion alcoxonio (sección 4.8): Ion positivo del tipo $ROH_2{}^+$.

Ion arenio (sección 12.2): El carbocatión intermediario que se forma por el ataque de un electrófilo a un sustrato aromático, en la sustitución electrofílica aromática. Vea *catión ciclohexadienilo*.

Ion bromonio (sección 6.17): Un ion halogenonio en el que el halógeno es bromo (vea *ion halogenonio*).

Ion carboxilato (sección 19.5): La base conjugada de un ácido carboxílico, un ion del tipo $RCO_2{}^-$.

Ion cloronio (sección 6.17): Un ion halogenonio en el que el halógeno es cloro (vea *ión halogenonio*).

Ion diazonio (secciones 22.15-22.16): Ion del tipo $R-\overset{+}{N}{\equiv}N:$ Los iones arildiazonio se forman por tratamiento de aminas aromáticas primarias con ácido nitroso. Son de extrema utilidad en la preparación de halogenuros de arilo, fenoles y cianuros de arilo.

Ion dipolar (sección 27.3): La forma en que existen en realidad los aminoácidos neutros. El grupo amino está en su forma protonada, y el grupo carboxilo existe como carboxilato

$$RCH(\overset{+}{N}H_3)CO_2{}^-$$

Ion enolato (sección 18.1): La base conjugada de un enol. Los iones enolato están estabilizados por deslocalización electrónica.

$$RC(\ddot{O}:^-){=}CR_2 \longleftrightarrow RC({=}\ddot{O}:)-\ddot{C}^-R_2$$

Ion halogenonio (sección 6.17): Una especie que contiene un halógeno con carga positiva. Los iones halogenonio en puente son

intermediarios en la adición de halógenos al enlace doble de un alqueno.

Ion hidronio (sección 1.13): La especie H_3O^+.

Ion molecular (sección 13.22): En espectrometría de masas, la especie que se forma por la pérdida de un electrón en una molécula.

Ion oxonio (sección 1.13): La especie H_3O^+ (que también se llama *ion hidronio*).

Isobutano (sección 2.8): Nombre común del 2-metilpropano, $(CH_3)_3CH$.

Isobutilo, grupo (sección 2.13): el grupo $(CH_3)_2CHCH_2$—.

Isómero estructural (sección 1.6): Sinónimo de *isómero de constitución*.

Isómeros (sección 1.6): Distintos compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Los isómeros pueden ser isómeros de constitución o estereoisómeros.

Isómeros constitucionales (sección 1.6): Isómeros que difieren en el orden en que están unidos los átomos. El butano $(CH_3CH_2CH_2CH_3)$ y el isobutano $[(CH_3)_3CH]$ son isómeros constitucionales.

Isopentano (sección 2.10): El nombre común del 2-metilbutano, $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$.

Isopropilo, grupo (sección 2.13): El grupo $(CH_3)_2CH$—.

Jabones (sección 19.5): Sustancias limpiadoras obtenidas por hidrólisis de grasas en base acuosa. Los jabones son sales de sodio o de potasio, de ácidos carboxílicos no ramificados con 12 a 18 átomos de carbono.

Kiliani-Fischer, síntesis de (sección 25.19): Un método de síntesis para la extensión de la cadena de carbohidratos. Se forma el nuevo enlace carbono-carbono convirtiendo una aldosa en su cianohidrina. La reducción del grupo ciano a una función aldehído completa la síntesis.

Kolbe-Schmitt, reacción de (sección 24.10): La reacción, a alta presión, de la sal de sodio de un fenol con dióxido de carbono, para formar un ácido *o*-hidroxibenzoico. La reacción de Kolbe-Schmitt se usa para preparar ácido salicílico en la síntesis de la aspirina.

Lactama (sección 20.14): Una amida cíclica.

Lactona (sección 19.15): Un éster cíclico.

Lactosa (sección 25.14): Azúcar de leche, un disacárido formado por un enlace β-glicosídico entre C-4 de la glucosa y C-1 de la galactosa.

Lámina β plegada (sección 27.19): Tipo de estructura secundaria de las proteínas, caracterizada por tener puentes de hidrógeno entre los grupos NH y C═O de cadenas peptídicas adyacentes paralelas. Las cadenas individuales están en una conformación extendida de zigzag.

LDA (sección 18.1): Iniciales de diisopropilamida de litio (en inglés), $LiN[CH(CH_3)_2]_2$. El LDA es una base fuerte, con impedimento estérico.

Lípidos (sección 26.1): Productos naturales de importancia biológica, caracterizados por gran solubilidad en disolventes orgánicos no polares.

Lipofílico (sección 19.5): Literalmente, "afinidad por la grasa"; sinónimo, en la práctica, de *hidrofóbico*.

Lipoproteína de alta densidad (HDL) (sección 26.11): Una proteína que lleva colesterol de los tejidos al hígado, donde se metaboliza. Con frecuencia, a la lipoproteína de alta densidad se le llama "colesterol bueno".

Lipoproteína de baja densidad (LDL) (sección 26.11): Una proteína que lleva el colesterol desde el hígado, por la sangre, hasta los tejidos. Las concentraciones elevadas de LDL son factor de riesgo de enfermedades cardiacas. Con frecuencia se le llama "colesterol malo".

Localizador (sección 2.12): En la nomenclatura de la IUPAC, prefijo que indica el átomo que está asociado con determinada unidad estructural. El localizaddor es con más frecuencia un número, y la unidad estructural suele ser un sustituyente, como en 2-clorobutano.

Longitud de onda (sección 13.1): Distancia entre dos máximos (picos) sucesivos o dos mínimos (valles) sucesivos de una onda.

LUMO (sección 10.14): El orbital de menor energía que no contiene electrones en una molécula; el orbital molecular desocupado de menor energía.

Luz polarizada (sección 7.4): Luz en la que los vectores del campo eléctrico vibran en un solo plano. La luz polarizada se usa para medir la actividad óptica.

Macromolécula (sección 29.1): Una sustancia que contiene una gran cantidad de átomos, y que tiene un alto peso molecular.

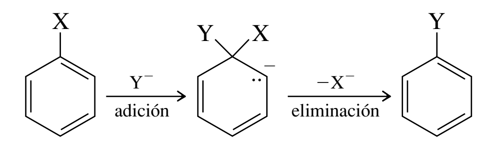
Maltosa (sección 25.14): Un disacárido que se obtiene a partir del almidón, en el que dos unidades de glucosa están unidas por un enlace glicosídico α(1,4).

Mapa del potencial electrostático (sección 1.5): La distribución de carga en una molécula, representada al graficar la energía de interacción de una carga puntual positiva con el campo eléctrico en la superficie de van der Waals de la molécula.

Markovnikov, regla de (sección 6.6): Un reactivo asimétrico se adiciona a un enlace doble asimétrico, en la dirección que la parte positiva del reactivo se une al carbono del enlace doble que tiene la mayor cantidad de hidrógenos.

Mecanismo (sección 4.8): Secuencia de pasos que describe la forma en que sucede una reacción química; una descripción de los intermediarios y los estados de transición que intervienen durante la transformación de los reactivos en productos.

Mecanismo de adición-eliminación (sección 23-6): Mecanismo de dos etapas para la sustitución nucleofílica aromática. En la etapa de adición, el nucleófilo se une al carbono que tiene al grupo saliente. En la etapa de eliminación, el grupo saliente es expulsado.



Mecanismo de eliminación bimolecular (E2) (sección 5.15): Mecanismo de eliminación de halogenuros de alquilo que se caracteriza por un estado de transición en el que la base atacante quita un protón al mismo tiempo que se rompe el enlace con el grupo saliente halogenuro.

Mecanismo de eliminación unimolecular (E1) (sección 5.18): Mecanismo de eliminación, caracterizado por la formación lenta de un carbocatión intermediario, seguida de la pérdida rápida de un protón del carbocatión, para formar el alqueno.

Mecanismo de eliminación-adición (sección 23.8): Mecanismo en dos etapas para la sustitución nucleofílica aromática. En la primera etapa, un halogenuro de arilo sufre eliminación para for-

mar un arino intermediario. En la segunda etapa, la adición nucleofílica al arino forma el producto de la reacción.

Mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) (secciones 4.12 y 8.3): Mecanismo concertado de sustitución nucleofílica, en el que el nucleófilo ataca al carbono desde el lado opuesto al enlace con el grupo saliente, y ayuda a la salida del grupo saliente.

Mecanismo de sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1) (secciones 4.9 y 8.6): Mecanismo de sustitución nucleofílica, caracterizado por ser un proceso de dos etapas. La primera es la determinante de la velocidad, y es la ionización de un halogenuro de alquilo para formar un carbocatión y un ion halogenuro.

Mercaptano (sección 15.13): Un nombre obsoleto de la clase de compuestos que hoy se llaman *tioles*.

Meta (sección 11.7): Término que describe una relación de 1,3 entre sustituyentes en un anillo de benceno.

Metaloceno (sección 14.14): Un complejo de un metal de transición que tiene un ligando ciclopentadienilo.

Metaloenzima (sección 27.20): Una enzima en la que un ion metálico en el sitio activo contribuye, en forma químicamente significativa, a la actividad catalítica.

Metanógeno (sección 2.5): Un organismo que produce metano.

Metátesis de olefinas (sección 14.16): Intercambio de sustituyentes en los enlaces dobles de dos alquenos.

$$2R_2C{=}CR'_2 \longrightarrow R_2C{=}CR_2 + R'_2C{=}CR'_2$$

Metileno, grupo (sección 2.8): En grupo $—CH_2—$.

Metilo, grupo (sección 2.7): El grupo $—CH_3$.

Metino, grupo (sección 2.8) el grupo CH.

Método científico (sección 6.6): Un método sistemático para establecer conocimientos nuevos, en el que las observaciones conducen a leyes, las leyes a teorías, las teorías a hipótesis comprobables, y las hipótesis a experimentos.

Método de Merrifield: Vea *Síntesis de péptidos en fase sólida*.

Mezcla racémica (sección 7.4): Mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros.

Micela (sección 19.5): Un agregado esférico de especies como sales carboxilato de ácidos grasos, que contienen un extremo lipofílico y un extremo hidrofílico. Las micelas que contienen de 50 a 100 sales carboxilato de ácidos grasos son jabones.

Modelo de esferas y barras (sección 1.9): Clase de modelo molecular en el que las esferas representan átomos, y se unen con barras que representan enlaces.

Modelo de la repulsión de pares electrónicos en la capa de valencia (RPECV) (sección 1.9): Método para pronosticar la forma de una molécula, basado en la noción de que los pares de electrones que rodean a un átomo central se repelen entre sí. Cuatro pares de electrones se ordenarán en una geometría tetraédrica; tres adoptarán una geometría trigonal plana y dos pares de electrones adoptarán un arreglo lineal.

Modelo espacial (sección 1.9): Una clase de modelo molecular que trata de representar el volumen ocupado por los átomos.

Molecularidad (sección 4.8): La cantidad de especies que reaccionan en el mismo paso elemental de un mecanismo de reacción.

Momento dipolar (sección 1.5): Producto de la fuerza de atracción entre dos cargas opuestas, por la distancia entre ellas. El momento dipolar tiene el símbolo μ y se mide en unidades Debye (D).

Momento dipolar de enlace (sección 1.5): El momento dipolar de un enlace entre dos átomos.

Momento dipolar molecular (sección 1.10): El momento dipolar general medido en una molécula. Se puede calcular como la resultante (o suma vectorial) de todos los momentos dipolares de los enlaces individuales.

Monómero (sección 6.22): La molécula estable más simple a partir de la cual se puede preparar determinado polímero.

Monosacárido (sección 25.1): Un carbohidrato que no se puede seguir hidrolizando para formar otro carbohidrato más simple.

Multiplicidad (sección 13.7): La cantidad de picos en que se divide una señal en la espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Las señales se describen como singuletes, dobletes tripletes, etc., de acuerdo con la cantidad de picos en que se dividen.

Mutarrotación (sección 25.8): El cambio de rotación óptica que sucede cuando una sola forma de carbohidrato se deja equilibrar para formar una mezcla de hemiacetales isoméricos.

Nanotubo (sección 11.8): Una forma de carbono elemental, formada por un cúmulo cilíndrico de átomos de carbono.

Neopentano (sección 2.10): El nombre común del 2,2-dimetilpropano, $(CH_3)_4C$.

Neurotransmisor (sección 22.4): Sustancia, en general una amina natural, que interviene en la transmisión de impulsos nerviosos.

Nitración (sección 12.3): Sustitución de un hidrógeno por un grupo $—NO_2$. El término suele usarse en relación con la sustitución electrofílica aromática.

$$Ar—H \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} Ar—NO_2$$

Nitrilo (sección 20.1): Un compuesto del tipo $RC{\equiv}N$. R puede ser alquilo o arilo. También se le llama cianuro de alquilo o arilo.

Nitrosación (sección 22.15): La reacción de una sustancia, por lo general una amina, con ácido nitroso. Las aminas primarias producen iones diazonio; las aminas secundarias producen *N*-nitrosoaminas. Las aminas aromáticas terciarias sufren la nitrosación en el anillo aromático.

***N*-Nitrosoamina** (sección 22.15): Un compuesto del tipo R_2N-N=O. R pueden ser grupos alquilo o arilo, iguales o distintos. Las *N*-nitrosoaminas se forman por nitrosación de aminas secundarias.

Nitrosamina: Vea N-*nitrosoamina*.

Nombre común (sección 2.11): Nombre asignado a un compuesto con base distinta a la de un conjunto sistemático de reglas.

Nomenclatura de clase funcional (sección 4.2): Clase de nomenclatura de la IUPAC en la que se dan nombres a compuestos de acuerdo con familias de grupos funcionales. La primera palabra del nombre identifica al grupo funcional; la última palabra indica el grupo alquilo o arilo que lleva al grupo funcional. Como ejemplos de nombres de clase funcional están bromuro de metilo, alcohol etílico y éter dietílico.

Nomenclatura de la IUPAC (sección 2.11): El método que más se usa para la nomenclatura de los compuestos orgánicos. Emplea un conjunto de reglas propuestas, que se revisan periódicamente, por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.

Nomenclatura sistemática (sección 2.11): Nombres de los compuestos químicos, deducidos con base en un conjunto establecido de reglas. En general, se entiende que se trata del sistema de la IUPAC cuando se usa el término *nomenclatura sistemática*.

Nomenclatura sustitutiva (sección 4.2): Clase de nomenclatura de la IUPAC en la que se identifica una sustancia con un nombre que termina en un sufijo característico de la clase de compuesto, como por ejemplo 2-metilbutanol, y 3-pentanona y ácido 2-fenilpropanoico.

Nomenclatura trivial (sección 2.11): Sinónimo de *nomenclatura común*.

Notación de Cahn-Ingold-Prelog (sección 7.6): Sistema para especificar la configuración absoluta, como *R* o *S*, con base en el orden

en el que están unidos los átomos o grupos al centro de quiralidad. Los grupos se clasifican en orden de prioridad, según reglas basadas en el número atómico.

Notación *E-Z* de alquenos (sección 5.4): Sistema para especificar la configuración del enlace doble, que es alternativa a la notación cis-trans. Cuando los sustituyentes de mayor prioridad están en el mismo lado del enlace doble, la configuración es *Z*. Cuando están en lados opuestos, la configuración es *E*. La prioridad se determina con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog.

Nucleófilo (sección 4.8): Un átomo o ion que tiene un par de electrones no compartido, que se puede usar para formar un enlace con el carbono. Los nucleófilos son bases de Lewis.

Nucleósido (sección 28.2): La combinación de una base de purina o pirimidina con un carbohidrato, en general ribosa o 2-desoxirribosa.

Nucleosoma (sección 28.9): Un complejo de ADN-proteína, por el que se almacena ADN en las células.

Nucleótido (sección 28.3): El éster fosfato de un nucleósido.

Número atómico (sección 1.1): La cantidad de protones en el núcleo de determinado átomo. El símbolo del número atómico es *Z*, y cada elemento tiene su propio número atómico.

Número cuántico espín (sección 1.1): Uno de los cuatro números cuánticos que describen un electrón. Un electrón puede tener uno de dos números cuánticos espín distintos: $+\frac{1}{2}$ o $-\frac{1}{2}$.

Número cuántico principal (sección 1.1): El número cuántico (n) de un electrón, que describe su nivel de energía. Un electrón con $n = 1$ debe ser un electrón *s*; uno con $n = 2$ tiene disponibles los estados *s* y *p*.

Número de oxidación (sección 2.19): La carga formal que tiene un átomo, cuando los electrones de sus enlaces covalentes se asignan al componente más electronegativo.

Números de onda (sección 13.20): Unidades convencionales en la espectroscopia de infrarrojo, que son proporcionales a la frecuencia. Los números de onda se expresan en el recíproco de centímetros (cm^{-1}).

Oblicua (gauche) (sección 3.1): Término que describe la posición, relativa de dos sustituyentes en átomos adyacentes, cuando el ángulo entre sus enlaces es del orden de 60°. Los átomos X y Y en la estructura siguiente son oblicuos entre sí.

Octanaje (sección 2.16): La capacidad de una muestra de gasolina de evitar el "golpeteo" en un motor, expresada como un número igual al porcentaje de 2,2,4-trimetilpentano ("isooctano") en una mezcla de isooctano con heptano, que tenga las mismas características de golpeteo (o explosión anticipada).

Oligómero (sección 14.17): Una molécula formada por muy pocas unidades de monómero como para poder clasificarla como un polímero, pero con más unidades que un dímero, trímero, tetrámero, etc.

Oligonucleótido (sección 28.6): Un polinucleótido que contiene una cantidad relativamente pequeña de bases.

Oligosacárido (sección 25.1): Un carbohidrato que forma de tres a 10 monosacáridos por hidrólisis.

Ópticamente puro (sección 7.4): Término que describe una sustancia quiral en la que sólo está presente uno de los enantiómeros.

Orbital σ (sección 2.4): Un orbital de enlace, caracterizado por simetría de rotación.

Orbital σ* (sección 2.4): Un orbital de antienlace, caracterizado por simetría rotacional.

Orbital (sección 1.1): Estrictamente, una función de onda ψ. Sin embargo, es conveniente imaginar un orbital en términos de la probabilidad, ψ^2, de encontrar un electrón en determinado punto en relación con el núcleo, como por ejemplo el volumen dentro de la superficie de contorno de un átomo, o la región en el espacio donde la probabilidad de encontrar un electrón es alta.

Orbital de antienlace (sección 2.4): Orbital en una molécula, en el que un electrón es menos estable que cuando está en un átomo aislado.

Orbital de enlace (sección 2.4): Un orbital en una molécula, en el que un electrón es más estable que cuando está localizado en un átomo aislado. Todos los orbitales de enlace están, en general, doblemente ocupados en moléculas neutras estables.

Orbital híbrido (sección 2.6): Un orbital atómico representado en forma de mezcla de varias aportaciones de los orbitales *s, p, d*, etc., de ese átomo.

Orbitales frontera (sección 10.14): Orbitales que intervienen en una reacción química; en general, el orbital molecular ocupado de mayor energía de un reactivo, y el orbital molecular desocupado de menor energía del otro.

Orto (sección 11.7): Término que describe una relación 1,2 entre los sustituyentes en un anillo de benceno.

Oxidación (sección 2.19): Una disminución en la cantidad de electrones asociados con un átomo. En química orgánica, la oxidación de un carbono se efectúa cuando un enlace entre el carbono y un átomo que es menos electronegativo que un carbono se sustituye por un enlace con un átomo que es más electronegativo que el carbono.

Oxidación de Baeyer-Villiger (sección 17.16): Oxidación de un aldehído o, con más frecuencia, una cetona, con un peroxiácido. El producto de la oxidación de Baeyer-Villiger de una cetona es un éster.

$$\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} \xrightarrow{\mathrm{R''\overset{O}{\overset{\|}{C}}OOH}} \mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR'}$$

Oxima (sección 17.10): Un compuesto del tipo $R_2C{=}NOH$, formado por la reacción de hidroxilamina (NH_2OH) con un aldehído o una cetona.

Ozonólisis (sección 6.20): Ruptura de un enlace doble o triple carbono-carbono, inducida por ozono.

Par de bases (sección 28.7): Término que se aplica a la purina de un nucleótido, y a su pirimidina complementaria. La adenina (A) es complementaria a la timina (T), y la guanina (G) es complementaria a la citosina (C).

Par no compartido (sección 1.3): En una estructura de Lewis, dos electrones de valencia de un átomo que están en el mismo orbital, y no están compartidos por algún otro átomo.

Para (sección 11.7): Término que describe una relación 1,4 entre los sustituyentes en un anillo de benceno.

Paso de iniciación (sección 4.17): Un proceso que causa una reacción, en general una reacción por radicales libres, para iniciarla, pero que por sí misma no es la fuente principal de los productos. El paso de iniciación en la halogenación de un alcano es la disociación de una molécula de halógeno en dos átomos de halógeno.

Paso determinante de la velocidad (sección 4.9): El paso más lento de un mecanismo de reacción en varios pasos. La velocidad general de la reacción no puede ser mayor que la de su paso más lento.

Paso elemental (sección 4.8): Un paso en un mecanismo de reacción, en el que cada especie que se indica en la ecuación para

este paso, participa en el mismo estado de transición. Un paso elemental se caracteriza por un solo estado de transición.

Pasos de propagación (sección 4.17): Pasos elementales que se repiten una y otra vez en una reacción en cadena. Casi todos los productos de una reacción en cadena se producen en los pasos de propagación.

Pasos de terminación (sección 4.17): Reacciones que detienen una reacción en cadena. En una reacción en cadena por radicales libres, los pasos de terminación consumen radicales libres sin generar radicales nuevos que continúen la cadena.

Patrón de fragmentación (sección 13.22): En espectrometría de masas, los iones producidos por disociación del ion molecular.

PCC (sección 15.10): Abreviatura de clorocromato de piridinio, $C_5H_5NH^+ \; ClCrO_3^-$. Cuando se usa en un medio anhidro, el PCC oxida los alcoholes primarios a aldehídos y los alcoholes secundarios a cetonas.

PDC (sección 15.10): Abreviatura de dicromato de piridinio $(C_5H_5NH)_2^{2+} \; Cr_2O_7^{2-}$. Se usa en la misma forma y para los mismos fines que el PCC (vea *PCC*).

***n*-Pentano** (sección 2.10): Nombre común del pentano, $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$.

Pentosa (sección 25.4): Un carbohidrato con cinco átomos de carbono.

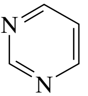
Péptido (sección 27.7): Desde el punto de vista estructural, una molécula formada por dos o más α-aminoácidos, unidos por enlaces peptídicos.

Periodo (sección 1.1): Una fila de la tabla periódica.

Peróxido (sección 6.8): Un compuesto del tipo ROOR.

Pico base (sección 13.22): El pico más intenso en un espectro de masas. Al pico base se le asigna una intensidad relativa de 100, y las intensidades de todos los demás picos se citan como porcentaje del pico base.

Pirimidina (sección 28.1): El compuesto heterocíclico aromático



p*K*$_a$ (sección 1.12): Una medida de la fuerza ácida, que se define como $-\log K_a$. Mientras más fuerte es el ácido, menor es el valor de pK_a.

Plano de simetría (sección 7.3): Un plano que divide un objeto, como una molécula, en dos mitades con relación de imagen especular; también se llama plano especular. Cuando se traza una recta desde cualquier elemento, perpendicular a ese plano, y se prolonga una distancia igual en dirección contraria, se encuentra un duplicado del elemento.

Polarímetro (sección 7.4): Un instrumento para medir la actividad óptica.

Polarizabilidad (sección 4.6): Una medida de la facilidad de distorsión del campo eléctrico asociado con un átomo o un grupo. Por ejemplo, un átomo de flúor en una molécula, atrae fuertemente a sus electrones y es no polarizable. El yodo es muy polarizable.

Poliamida (sección 20.15): Un polímero en el que las unidades estructurales individuales están unidas por enlaces amida. El nailon es una poliamida sintética. Las proteínas son poliamidas naturales.

Poliamina (sección 22.4): Un compuesto que contiene muchos grupos amino. El término suele asignarse a un grupo de sustancias naturales, que incluyen espermina, espermidina y putrescina, que se cree intervienen en la diferenciación y proliferación celular.

Policarbonato (sección 29.14): Un poliéster del ácido carbónico.

Poliéster (sección 29.13): Un polímero en el que las unidades repetitivas están unidas por enlaces éster.

Poliéter (sección 16.4): Una molécula que contiene muchos enlaces éter. Los poliéteres existen en la naturaleza en varias sustancias antibióticas.

Polietileno (sección 6.22): Un polímero del etileno.

Polimerización (sección 6.22): Proceso por el cual se prepara un polímero. Entre los principales procesos están el de polimerización por radicales libres, catiónica, de coordinación y de condensación.

Polimerización aniónica (sección 29.10): Polimerización en la que los intermediarios reactivos tienen carga negativa.

Polimerización catiónica (sección 29.10): Una polimerización en la cual los intermediarios reactivos tienen carga positiva.

Polimerización por crecimiento en cadena (sección 29.4): Formación de macromolécula por un proceso en el que los monómeros se adicionan en forma sucesiva a un extremo de la cadena.

Polimerización por crecimiento en etapas (sección 29.4): Polimerización mediante un proceso en el que primero se consumen los monómeros en la formación de oligómeros, seguidos por la reacción entre oligómeros, para formar macromoléculas.

Polímero (sección 6.21 y capítulo 29): Molécula grande, formada por la combinación repetitiva de muchas moléculas menores (monómeros).

Polímero atáctico (sección 7.15): Polímero que se caracteriza por tener estereoquímica aleatoria en sus centros de quiralidad. Un polímero atáctico, a diferencia de uno isotáctico o uno sindiotáctico, no es un polímero estereorregular.

Polímero de adición (sección 29.3): Un polímero formado por reacciones de adición de monómeros.

Polímero de condensación (secciones 20.15 y 29.3): Polímero en el que los enlaces que unen los monómeros se forman por reacciones de condensación. Entre los polímeros de condensación típicos están los poliésteres y las poliamidas.

Polímero entrelazado (sección 29.5): Un polímero en el que dos o más cadenas están unidas con enlaces covalentes.

Polímero estereorregular (sección 7.15): Polímero que contiene centros de quiralidad de acuerdo con un patrón regular y repetitivo. Los polímeros sindiotácticos e isotácticos son estereorregulares.

Polímero isotáctico (sección 7.15): Un polímero estereorregular en el que el sustituyente en cada centro de quiralidad sucesivo está en el mismo lado del zigzag de la cadena de carbonos.

Polímero lineal (sección 29.5): Polímero en el que la cadena de unidades repetitivas no está ramificada.

Polímero ramificado (sección 29.5): Un polímero con ramificaciones, que tiene las mismas unidades repetitivas que la cadena principal.

Polímero sindiotáctico (sección 7.15): Polímero estereorregular en el que la configuración de los centros sucesivos de quiralidad se alterna a lo largo de la cadena.

Polímero termofijo (sección 29.6): Un polímero que se solidifica ("cura") cuando se le calienta.

Polímero termoplástico (sección 29.6): Un polímero que se reblandece o se funde al calentarlo.

Polímero vivo (sección 29.9): Un polímero que conserva sitios activos capaces de reaccionar más, al adicionar más monómero.

Poliolefina (sección 29.3): Un polímero de adición preparado a partir de alquenos monómeros.

Polipéptido (sección 27.1): Un polímero formado por "muchos" (de ocho a 10) residuos de aminoácidos.

Polipropileno (sección 6.22): Un polímero del propeno.

Polisacárido (secciones 25.1 y 25.15): Un carbohidrato que produce "muchas" unidades de monosacárido por hidrólisis.

Poliuretano (sección 29.15): Un polímero en el que las unidades estructurales están unidas por enlaces del tipo $-NH\overset{\overset{O}{\|}}{C}O-$.

Postulado de Hammond (sección 4.8): Principio para deducir la estructura aproximada de un estado de transición. Si de él se derivan dos estados, como por ejemplo un estado de transición y un intermediario inestable, con energía parecida, se cree que tienen estructura semejante.

Principio de exclusión de Pauli (sección 1.1): Dos electrones no pueden tener el mismo conjunto de cuatro números cuánticos. Una expresión equivalente es que sólo dos electrones pueden ocupar el mismo orbital, y sólo cuando tengan espines opuestos.

Principio de Le Châtelier (sección 6.11): Una reacción en equilibrio responde a cualquier tensión que se le impone, desplazando el equilibrio en la dirección que minimice la tensión.

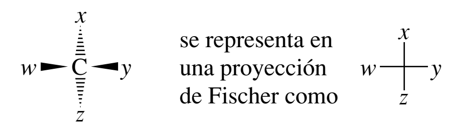
Proquiral (sección 7.9): La capacidad de una molécula aquiral de ser quiral por sustitución de un átomo o grupo ya existentes por otro diferente.

Protección (sección 13.4): Efecto de los electrones de una molécula, que disminuye la fuerza de un campo magnético externo que detecta un protón u otro núcleo.

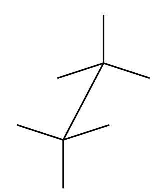
Proteína (capítulo 27): Un polipéptido natural que tiene una función biológica.

Proteína globular (sección 27.20): Una proteína con forma aproximadamente esférica, que produce una dispersión coloidal en agua. La mayor parte de las enzimas son proteínas globulares.

Proyección de Fischer (sección 7.7): Método para representar relaciones estereoquímicas. Los cuatro enlaces de un carbono tetraédrico se representan por una cruz. Se entiende que los enlaces horizontales se proyectan hacia el lector, y los enlaces verticales se alejan de él.



Proyección de Newman (sección 3.1): Método para representar conformaciones, en el que se observa a lo largo un enlace carbono-carbono, y se representa el carbono frontal por un punto y el carbono trasero por un círculo.



Proyecciones en caballete (sección 3.1): Una representación del arreglo tridimensional de los enlaces en una molécula, con un esquema del tipo siguiente:

Puente disulfuro (sección 27.7): Un enlace S-S entre los átomos de azufre de dos residuos de cisteína, en un péptido o proteína.

Puentes de hidrógeno (sección 4.6): Tipo de fuerza de atracción dipolo-dipolo en la que un hidrógeno polarizado positivo de una molécula se une débilmente a un átomo polarizado negativo de una molécula adyacente. En general, los puentes de hidrógeno implican al hidrógeno de un grupo —OH o —NH, y el oxígeno o el nitrógeno de otro.

Punto isoeléctrico (sección 27.3): pH en el que la concentración de la forma de ion dipolar de un aminoácido es máxima. En un pH menor que el punto isoeléctrico, la especie dominante es un catión. A mayor pH, predomina un anión. En el punto isoeléctrico, el aminoácido no tiene carga neta.

Purina (sección 28.1): El compuesto heterocíclico aromático.

Química combinatoria (sección 27.18): Un método para efectuar una gran cantidad de reacciones en pequeña escala, en fase sólida, para generar una "biblioteca" de compuestos relacionados para su estudio posterior, como por ejemplo, en ensayos biológicos.

Quimotripsina (sección 27.10): Una enzima digestiva que cataliza la hidrólisis de las proteínas. La quimotripsina cataliza selectivamente la ruptura del enlace peptídico entre el grupo carboxilo de la fenilalanina, tirosina o triptófano, y algún otro aminoácido.

Quinasas (sección 28.3): Enzimas que catalizan la transferencia de fosfato del ATP a alguna otra molécula.

Quinona (sección 24.14): El producto de la oxidación de un derivado de orto o para dihidroxibenceno. Entre los ejemplos de quinonas están

y

Quiral (sección 7.1): Término que describe un objeto que no se superpone con su imagen especular.

R (sección 4.1): Símbolo de un grupo alquilo.

Racemización de aminoácidos (sección 27.2): Método para la datación de muestras arqueológicas, basado en la velocidad a la cual se vuelve aleatoria la estereoquímica en el carbono α de los aminoácidos componentes. Es útil para muestras demasiado antiguas para datarse de modo fiable por decaimiento de ^{14}C.

Radiación electromagnética (sección 13.1): Diversas formas de radiación propagada a la velocidad de la luz. La radiación electromagnética incluye, entre otras, la luz visible, la radiación infrarroja, ultravioleta y de microondas, así como las ondas de radio, los rayos cósmicos y los rayos X.

Radical libre (sección 4.16): Especie neutra en la que uno de los electrones de la capa de valencia del carbono está desapareado. Un ejemplo es el radical metilo, $\cdot CH_3$.

Radio de van der Waals (sección 2.17): Una medida del tamaño efectivo de un átomo o un grupo. La fuerza de repulsión entre dos átomos aumenta rápidamente cuando se acercan entre sí, a distancias menores que la suma de sus radios de van der Waals.

Reacción cinéticamente controlada (sección 10.11): Reacción en la que el producto principal es el que se forma a la mayor velocidad.

Reacción concertada (sección 4.8): Reacción que sucede en un solo paso elemental.

Reacción controlada termodinámicamente (sección 10.11): Reacción en la cual las condiciones permiten que se alcance un equilibrio entre dos o más productos, y predomina el producto más estable.

Reacción de condensación (sección 15.7): Reacción en la que dos moléculas se combinan para formar un producto, acompañada por la expulsión de alguna molécula estable pequeña (como agua). Un ejemplo es la formación de éteres catalizada por ácidos:

$$2ROH \xrightarrow{H_2SO_4} ROR + H_2O$$

Reacción de solvólisis (sección 8.5): Sustitución nucleofílica en un medio en el que los únicos nucleófilos presentes son el disolvente y su base conjugada.

Reacción de sustitución (sección 1.17): Reacción química en la que un átomo o grupo de una molécula se sustituye con un átomo o grupo distinto.

Reacción del haloformo (sección 18.9): La formación de CHX_3 (X = Br, Cl o I) debida a la ruptura de una metilcetona al tratarla con Br_2, Cl_2 o I_2 en base acuosa.

$$RC(=O)CH_3 \xrightarrow[HO^-]{X_2} RC(=O)O^- + CHX_3$$

Reacción en cadena (sección 4.17): Mecanismo de reacción en el que se repite muchas veces una secuencia de pasos individuales, por lo general porque un intermediario reactivo consumido en un paso se regenera en un paso siguiente. La halogenación de los alcanos es una reacción en cadena que procede a través de la formación de radicales libres intermediarios.

Reacción en cadena de la polimerasa (sección 28.16): Un método de laboratorio para hacer muchas copias de ADN.

Reacción espontánea (sección 6.11): Entre varias definiciones, la más relevante en este texto define una reacción espontánea como aquella que procede con disminución de la energía libre ($\Delta G < 0$). La definición "oficial" es que un proceso espontáneo es aquel en el que la entropía del universo aumenta.

Reacción estereoespecífica (sección 7.13): Reacción en la que los materiales estereoisoméricos de partida forman productos estereoisoméricos. Las reacciones estereoespecíficas se describen con términos como *adición syn*, eliminación anti e *inversión de la configuración*.

Reacción estereoselectiva (secciones 5.11 y 6.3): Reacción en la que un solo material de partida tiene la capacidad de formar dos o más productos estereoisómeros, pero forma uno de ellos en mayor cantidad que sus demás estereoisómeros. Términos como "adición por el lado menos impedido" describen la estereoselectividad.

Reacción fotoquímica (sección 4.18): Una reacción química que sucede cuando uno de los reactivos absorbe la luz.

Reacción heterogénea (sección 6.1): Una reacción que implica dos o más sustancias presentes en fases diferentes. La hidrogenación de alquenos es una reacción heterogénea, que se efectúa en la superficie de un catalizador metálico insoluble.

Reacción pericíclica (sección 10.13): Una reacción que se efectúa pasando por un estado de transición cíclico.

Reacción permitida por simetría (sección 10.15): Reacción concertada en la que los orbitales que intervienen se traslapan en fase en todas las etapas del proceso.

Reacción prohibida por simetría (sección 10.15): Reacción concertada en la que los orbitales que intervienen no se traslapan en fase en todas las etapas del proceso.

Rearreglo (sección 5.13): Migración intramolecular de un átomo, grupo o enlace, de un átomo a otro.

Rearreglo alílico (sección 10.3): Transformación de grupo funcional en la que la migración del enlace doble ha convertido una unidad estructural alílica en otra, como en la siguiente:

$$R_2C{=}CHCH_2X \longrightarrow R_2C(Y)CH{=}CH_2$$

Rearreglo sigmatrópico (sección 24.13): Migración de un enlace σ de un extremo de un sistema electrónico π conjugado, al otro extremo. El rearreglo de Claisen es un ejemplo.

Reducción (sección 2.19): Ganancia en la cantidad de electrones asociados con un átomo. En química orgánica, se efectúa la reducción de un carbono cuando un enlace entre un carbono y un átomo, que es más electronegativo que el carbono, se sustituye por un enlace con un átomo que es menos electronegativo que el carbono.

Refinación (sección 2.16): Conversión del petróleo crudo en materiales útiles, en especial gasolina.

Reformación (sección 2.16): Paso en la refinación del petróleo, en el que la proporción de hidrocarburos aromáticos y de cadena ramificada en el petróleo, se aumenta, para mejorar el octanaje de una gasolina.

Región de las huellas digitales (sección 13.20): La región de 1 400-625 cm^{-1} de un espectro de infrarrojo. Esta región es menos característica de los grupos funcionales que otras, pero varía tanto de una molécula a otra, que se puede usar para determinar si dos sustancias son idénticas o no.

Regioselectiva (sección 5.10): Término que describe una reacción que puede producir dos (o más) isómeros constitucionales, pero que produce uno de ellos en mayores cantidades que los demás. Una reacción que es 100% regioselectiva se llama regioespecífica.

Regla de 18 electrones (sección 14.14): La cantidad de ligandos que se pueden unir a un metal de transición es tal que la suma de los electrones aportados por los ligandos, más los electrones de valencia del metal, es igual a 18.

Regla del nitrógeno (sección 13.23): El peso molecular de una sustancia que contiene C, H, O y N, es impar si la cantidad de nitrógenos es impar. El peso molecular es par si la cantidad de nitrógenos es par.

Regla del octeto (sección 1.3): Cuando se forman los compuestos, los átomos ganan, pierden o comparten electrones de tal modo que la cantidad de sus electrones de valencia es igual a la del gas noble más próximo. Para los elementos carbono, nitrógeno, oxígeno y los halógenos, esta cantidad es 8.

Reglas de secuencias (sección 7.6): Base del sistema de Cahn-Ingold-Prelog. Es un procedimiento para asignar prioridad a los sustituyentes, con base en el número atómico.

Repulsión 1,3-diaxial (sección 3.10): Fuerzas de repulsión entre sustituyentes axiales del mismo lado de un anillo de ciclohexano.

Residuos de aminoácidos (sección 27.7): Aminoácidos individuales componentes de un péptido o una proteína.

Resolución (sección 7.14): Separación de una mezcla racémica en sus enantiómeros.

Resolución enzimática (sección 7.13): Resolución de una mezcla de enantiómeros basada en la reacción selectiva de una de ellas, bajo condiciones de catálisis enzimática.

Resonancia (sección 1.8): Método con el que se puede mostrar la deslocalización de electrones usando estructuras de Lewis. La

distribución electrónica real de una molécula se considera un híbrido de las diversas estructuras de Lewis que se pueden escribir para representarla.

Retención de la configuración (sección 6.13): Ruta estereoquímica que se observa cuando se forma un enlace que tiene la misma orientación espacial que la del enlace que se rompió.

Retrovirus (sección 28.13): Virus para el que el material genético es ARN y no ADN.

Reversibilidad microscópica (sección 6.10): El principio que establece que los estados intermediarios y de transición, en las etapas de avance y retroceso de una reacción reversible, son idénticos, pero se encuentran en orden inverso.

Ribozima (sección 28.11): Un polinucleótido que tiene actividad catalítica.

RMN de ^{13}C (sección 13.14): Espectroscopia de resonancia magnética nuclear, en la que se examinan los ambientes de los átomos de carbono individuales mediante su isótopo de masa 13.

Rotación específica (sección 7.4): Actividad óptica de una sustancia, por unidad de concentración y por unidad de longitud de trayectoria:

$$[\alpha] = \frac{100\alpha}{cl}$$

donde α es la rotación observada, en grados, *c* es la concentración, en g/100 mL, y *l* es la longitud de la trayectoria del rayo de luz, en decímetros.

Rotámero (sección 3.1): Sinónimo de *confórmero*.

Ruptura heterolítica (sección 4.16): Disociación de un enlace covalente de dos electrones, de tal modo que uno de los átomos inicialmente enlazados retiene ambos electrones.

Ruptura homolítica (sección 4.16): Disociación de un enlace covalente de dos electrones, en tal forma que un electrón queda retenido en cada uno de los átomos que inicialmente estaban unidos.

Sacarosa (sección 25.14): Un disacárido de glucosa y fructosa en el que los dos monosacáridos se unen en sus posiciones anoméricas. También se le llama *azúcar de caña*.

Sal cuaternaria de amonio (sección 22.1): Sal del tipo $R_4N^+ X^-$. El ion con carga positiva contiene un nitrógeno con un total de cuatro sustituyentes orgánicos (cualquier combinación de grupos alquilo y arilo).

Sandmeyer, reacción de (sección 22.17): Reacción de un ion arildiazonio con CuCl, BuBr o CuCN para formar, respectivamente, un cloruro de arilo, bromuro de arilo o cianuro de arilo (nitrilo).

Sanger, reactivo de (sección 27.11): El compuesto 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno, usado en la identificación del aminoácido N-terminal.

Saponificación (sección 20.10): Hidrólisis de ésteres en solución básica. Los productos son un alcohol y una sal carboxilato. El término quiere decir "fabricación de jabón" y se deriva del proceso por el que las grasas animales se convertían en jabón, calentándolas con cenizas de madera.

Schiemann, reacción de (sección 22.17): Preparación de un fluoruro de arilo calentando el fluoborato de diazonio formado por adición de ácido tetrafluobórico (HBF_4) a un ion diazonio.

Semisilla (sección 3.6): Una de las dos conformaciones más estables del ciclopentano. En esta conformación, tres carbonos consecutivos están en el mismo plano. El cuarto y quinto carbonos están, respectivamente, arriba y abajo del plano.

Serie homóloga (sección 2.9): Grupo de sustancias relacionadas en su estructura, en el que sus miembros sucesivos difieren en un grupo CH_2.

Simmons-Smith, reacción de (sección 14.2): Reacción de un alqueno con yoduro de yodometilzinc, para formar un derivado de ciclopropano.

Síntesis con éster acetoacético (sección 21.7): Un método de síntesis para preparación de cetonas, en el que la alquilación del enolato del acetoacetato de etilo

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3$$

Síntesis de Williamson de éteres (sección 16.6): Método para preparar éteres, que implica una reacción S_N2 entre un ion alcóxido y un halogenuro de alquilo primario:

$$RONa + R'CH_2Br \longrightarrow R'CH_2OR + NaBr$$

Síntesis en fase sólida (sección 27.18): Método para sintetizar péptidos, en el que el aminoácido C-terminal se une en forma covalente a un soporte sólido inerte, y se le unen aminoácidos sucesivos por formación de enlace peptídico. Al terminar la síntesis, el polipéptido se desprende del soporte.

Síntesis enantioselectiva (sección 14.15): Reacción que convierte una materia prima aquiral o racémica en un producto quiral, en el que un enantiómero está presente en exceso respecto al otro.

Síntesis malónica (sección 21.8): Método de síntesis para la preparación de ácidos carboxílicos, que comprende la alquilación del enolato del malonato de dietilo

$$CH_3CH_2O\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OCH_2CH_3$$

como paso clave de formación de enlaces carbono-carbono.

Sintón (sección 21.7): Una unidad estructural en una molécula, que se relaciona con una operación de síntesis orgánica.

Sitio activo (sección 27.20): La región de una enzima en la que se une el sustrato.

Sobre (sección 3.6): Una de las dos conformaciones más estables del ciclopentano. Cuatro de los carbonos, en la conformación de sobre, están en el mismo plano; el quinto carbono está arriba o abajo de este plano.

Strecker, síntesis de (sección 27.4): Método para preparar aminoácidos, en el que el primer paso es la reacción de un aldehído con amoniaco y cianuro de hidrógeno para formar un aminonitrilo, que a continuación se hidroliza.

$$R\overset{\overset{O}{\|}}{C}H \xrightarrow[HCN]{NH_3} R\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}HC{\equiv}N \xrightarrow{\text{hidrólisis}} R\underset{\underset{^{+}NH_3}{|}}{C}HCO_2^-$$

Sulfona (sección 16): Compuesto del tipo

$$R-\overset{\overset{:\ddot{O}:^-}{|}}{\underset{\underset{:\ddot{O}:^-}{|}}{S^{2+}}}-R$$

Sulfonación (sección 12.4): Reemplazo de un hidrógeno por un grupo $-SO_3H$. El término suele usarse en relación con la sustitución electrofílica aromática.

$$Ar-H \xrightarrow[H_2SO_4]{SO_3} Ar-SO_3H$$

Sulfóxido (sección 16.16): Compuesto del tipo

$$R-\overset{+}{\underset{..}{S}}(-\ddot{\underset{..}{O}}{:}^{-})-R$$

Sulfuro (sección 16.1): Un compuesto del tipo RSR′. Los sulfuros son los análogos con azufre de los éteres.

Superficie nodal (sección 1.1): Un plano trazado a través de un orbital, donde cambia el signo algebraico de la función de onda. La probabilidad de encontrar un electrón en un nodo es nula.

Superhélice (sección 28.9): Hélices enrolladas de ADN.

Sustitución electrofílica aromática (sección 12.1): Tipo fundamental de reacción que tienen los compuestos aromáticos. Una especie electrofílica (E^+) ataca a un anillo aromático y sustituye uno de los hidrógenos.

$$Ar-H + E-Y \longrightarrow Ar-E + H-Y$$

Sustitución nucleofílica alifática (capítulo 8): Reacción en la que un nucleófilo sustituye a un grupo saliente, en general un ion halogenuro, en un carbono con hibridación sp^3. La sustitución nucleofílica alifática puede proceder a través de un mecanismo S_N1, o de uno S_N2.

Sustitución nucleofílica aromática (capítulo 23): Una reacción en la que un nucleófilo sustituye a un grupo saliente, como sustituyente en un anillo aromático. La sustitución se puede hacer por un mecanismo de adición-eliminación, o por uno de eliminación-adición.

Sustitución nucleofílica en el acilo (sección 29.3): Sustitución nucleofílica en el átomo de carbono de un grupo acilo.

Sustituyente activador (secciones 12.10 y 12.12): Un grupo que, cuando está presente en lugar de un hidrógeno, hace que determinada reacción se haga con más rapidez. El término se aplica con más frecuencia a sustituyentes que aumentan la velocidad de sustitución electrofílica aromática.

Sustituyente desactivador (secciones 12.11 y 12.13): Un grupo que, cuando está presente en lugar del hidrógeno, causa que determinada reacción se efectúe con más lentitud. El término se aplica con más frecuencia al efecto de los sustituyentes sobre la velocidad de la sustitución electrofílica aromática.

Tautomería (secciones 9.12 y 18.5): Proceso por el que dos isómeros se interconvierten por el movimiento de un átomo o grupo. La enolización es una forma de tautomería

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHR_2 \rightleftharpoons R\overset{OH}{\overset{|}{C}}=CR_2$$

Tautomería ceto-enólica (sección 18.5): Proceso por el que un aldehído o una cetona y su enol están en equilibrio:

$$R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHR_2 \rightleftharpoons R\overset{OH}{\overset{|}{C}}=CR_2$$

Tensión angular (sección 3.4): La tensión en una molécula debida a que sus ángulos de enlace están deformados respecto a sus valores normales.

Tensión de torsión (sección 3.1): Estabilidad disminuida de una molécula, asociada con enlaces eclipsados.

Tensión de van der Waals (sección 3.2): Desestabilización que resulta cuando dos átomos o grupos se acercan demasiado entre sí. También se le llama repulsión de van der Waals.

Tensión estérica (sección 3.2): Desestabilización de una molécula, causado por repulsiones de van der Waals, alteración de la distancia de enlace, de los ángulos de enlace o de los ángulos de torsión.

Teoría de las tensiones de Baeyer (sección 3.4): Teoría incorrecta del siglo XIX que consideraba que los anillos de cicloalcanos eran planos, y que evaluaba sus estabilidades según cuánto se desviaban los ángulos de un polígono regular correspondiente del valor tetraédrico de 109.5°.

Teoría del enlace de valencia (sección 2.3): Teoría del enlace químico que se basa en un traslape de orbitales atómicos a medio llenar, entre dos átomos. La hibridación de orbitales es un elemento importante de la teoría del enlace de valencia.

Teoría del orbital molecular (sección 2.4): Teoría del enlace químico en la que se supone que los electrones ocupan orbitales en las moléculas en forma parecida a como ocupan los orbitales en los átomos. Los orbitales moleculares se describen como combinaciones de los orbitales de todos los átomos que forman la molécula.

Terminación de la cadena (sección 29.7): Una reacción química que detiene el crecimiento de una cadena de polímero.

***N*-Terminal** (sección 27.7): El aminoácido en el extremo de una cadena de péptido o de proteína, que tiene intacto su grupo α-amino; es decir, el grupo α-amino no es parte de un enlace peptídico.

Termoquímica (sección 2.18): El estudio de cambios de calor que acompañan a los procesos químicos.

Terpenos (sección 26.7): Compuestos que se pueden analizar como grupos de unidades de isopreno. Los terpenos con 10 carbonos se consideran monoterpenos; los de 15 son sesquiterpenos, los de 20 son diterpenos, y los de 30 son triterpenos.

Tesla (sección 13.3): Unidad SI de intensidad de campo magnético.

Tetrametilsilano (TMS) (sección 13.4): La molécula $(CH_3)_4Si$, que se usa como patrón para calibrar los espectros de RMN protónica y de carbono 13.

Tetrosa (sección 25.3): Un carbohidrato con cuatro átomos de carbono.

Tioéster (sección 20.13): Un derivado *S*-acílico de un tiol; un compuesto del tipo



Tiol (sección 15.13): Compuesto del tipo RSH o ArSH.

Traducción (sección 28.12): La "lectura" de mARN por varios tARN, cada uno de los cuales es único para determinado aminoácido.

***trans*-** (sección 3.11): Prefijo estereoquímico que indica que dos sustituyentes están en lados contrarios de un anillo o de un enlace doble. (Comparar con el prefijo *cis*-.)

Transaminación (sección 27.6): La transferencia (en general bioquímica) de un grupo amino, de un compuesto a otro.

Transcriptasa inversa (sección 28.13): Enzima que cataliza la transcripción del ARN a ADN.

Transferencia de acilo (sección 20.3): Una sustitución nucleofílica en el acilo. Una reacción en la que un tipo de derivado de ácido carboxílico se convierte en otro.

Transferencia de cadena (sección 29.8): Una reacción entre una cadena en crecimiento y una cadena terminada; termina la cadena en crecimiento y activa la cadena previamente terminada, que sigue creciendo.

Treo (sección 7.11): Término que se aplica a la configuración relativa de dos centros de quiralidad dentro de una molécula. El

estereoisómero treo tiene los sustituyentes semejantes en lados opuestos de una proyección de Fischer.

Triacilglicerol (sección 26.2): Un derivado del glicerol (1,2,3-propanotriol) en el que los tres oxígenos tienen grupos acilo derivados de ácidos grasos. También se llama *triglicérido*.

Tripéptido (sección 27.1): Compuesto en el que se unen tres α-aminoácidos por enlaces peptídicos.

Tripsina (sección 27.10): Enzima digestiva que cataliza la hidrólisis de las proteínas. Cataliza selectivamente la ruptura del enlace peptídico entre el grupo carboxilo de la lisina o arginina y algún otro aminoácido.

Unidad biológica de isopreno (Sección 26.8): Pirofosfato de isopentenilo, el precursor biológico de terpenos y esteroides:

OPP

Unidad de isopreno (sección 26.7): La unidad estructural característica de cinco carbonos, que se encuentra en los terpenos:

Unidad Debye (D) (sección 1.5): Unidad que por costumbre se usa para medir momentos dipolares:

$$1 \text{ D} = 1 \times 10^{-18} \text{ esu}\cdot\text{cm}$$

Unidad repetitiva (sección 29.2): Las unidades estructurales que forman un polímero; se acostumbra escribirlas entre paréntesis.

Unimolecular (sección 4.8): Describe un paso en un mecanismo de reacción, donde sólo una partícula sufre un cambio químico en el estado de transición.

Vecinal (sección 6.15): Describe dos átomos o grupos unidos a átomos adyacentes.

Vibración de alargamiento (sección 13.20): Un movimiento regular, repetitivo, de dos átomos o grupos a lo largo del enlace que los une.

Vibración de torsión (sección 13.20): El movimiento regular y repetitivo de un átomo o grupo de átomos a lo largo de un arco cuyo radio es el enlace que une al átomo o grupo con el resto de la molécula. Las vibraciones de torsión son un tipo de movimiento molecular que origina un pico en el espectro de infrarrojo.

Vinilo, grupo (sección 5.1): El grupo $H_2C{=}CH{-}$.

Vitalismo (introducción): Una teoría del siglo XIX que dividía las sustancias químicas en dos clases principales: orgánicas e inorgánicas, según se originaran en materia viviente (animal o vegetal) o no viviente (mineral). La doctrina vitalista sostenía que la conversión de sustancias inorgánicas en orgánicas se podría lograr sólo por acción de alguna "fuerza vital".

Wittig, reacción de (sección 17.12): Método para sintetizar alquenos por la reacción de un aldehído o una cetona con un iluro de fósforo.

$$\mathrm{R\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'} + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}\overset{-}{\underset{\cdot\cdot}{C}}R''_2 \longrightarrow \mathrm{(R)(R')C{=}C(R'')(R'')} + (C_6H_5)_3\overset{+}{P}{-}O^-$$

Wolff-Kishner, reducción de (sección 12.8): Método para reducir el grupo carbonilo de aldehídos y cetonas, a un grupo metileno ($C{=}O \longrightarrow CH_2$) por tratamiento con hidrazina (H_2NNH_2) y una base (KOH) en un disolvente de alto punto de ebullición.

Zaitsev, regla de (sección 5.10): Cuando dos o más alquenos son capaces de formarse por una reacción de eliminación, el que tiene el enlace doble más sustituido (el alqueno más estable) es el producto principal.

CRÉDITOS

DIBUJOS

CAPÍTULO 11

11.5: Fue generado usando coordenadas cristalográficas obtenidas del Centro de Ciencia Computacional de Materiales en el Laboratorio de Investigación Naval de Estados unidos, a través de http://cst www.nrl.navy.mil/lattice/struk/a9.html.
11.7: Fue obtenido del Centro de Ciencia y Tecnología a Nanoescala, en la Universidad Rice, a través de http://crist.rice.edu/images/Tube1010a.tif.

CAPÍTULO 13

13.1: Es de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., p. 257, McGraw-Hill, Nueva York, 2003.
13.22: Se usa con autorización de J.M. Burns, R.H. Swerdlow: Right Orbitofrontal Tumor with Pedophilia Symptom and Constructional Apraxia Sign. *Archives of Neurology*, Vol. 60: 437-440; 2003. Copyright, American Medical Association.
13.37: Adaptado de R. Isaksson, J. Rochester, J. Sandstrom y L.G. Wistrand, *Journal of the American Chemical Society,* 1985, 107, 4074-4075, con autorización de la American Chemical Society.
13.39: Es de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., p. 53. McGraw-Hill, Nueva York, 2003.
13.44: Adaptado de H.D. Durst y G.W. Gokel, *Experimental Organic Chemistry*, 2a. ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1987. Los espectros de masas se reproducen con autorización de "EPA/NIH Mass Spectral Data Base," Supplement I, S.R. Heller y G.W.A. Milne, National Bureau of Standards, 1980.

CAPÍTULO 14

14.1: Es de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., p. 344. McGraw-Hill, Nueva York, 2003.

CAPÍTULO 16

16.3: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en The Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC ID:NAMNSB, Duax, W.L., Smith, G.D., Strong, P.D., *Journal of the American Chemical Society*, 1980, 102, 6725.

CAPÍTULO 25

25.8: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank, PDB ID: 4TF4, Sakon, J., Irwin, D., Wilson, D.B., Karplus, P.A., Structure and Mechanism of Endo/Exocellulase E4 from Thermomonospora Fusca. Por publicarse.
25.9: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank; PDB ID: 1C58. Gessler, K, Uson, I., Takahan, T., Krauss, N. Smith, S.M., Okada, G. M., Sheldrick, G.M., Saenger, W., V-Amylose at Atomic Resolution: X-Ray Structure of a Cycloamylose with 26 Glucose Residues (Cyclomaltohexaicosaose). *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.1999, 96, 4246.

CAPÍTULO 26

26.3: La simulación se basa en las coordenadas de H. Heller, M. Schaefer y K. Schulten, Molecular Dynamics Simulation of a Bilayer of 200 Lipids in the Gel and in the Liquid-Crystal Phases, *Journal of Physical Chemistry,* 97, 8343-8360 (1993) y tomada de un tutorial interactivo por E. Martz y A. Herráez, "Lipid Bilayers and the Gramicidin Channel" (http://molvis.sds.edu/bilayers/index.htm (2001)) por cortesía del profesor Martz.
26.8c: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank, PDB ID: 1CLE. Ghowh, D., Wawrzak, Z., Pletnev, V.Z., Li, N., Kaiser, R., Pangborn, W., Jornvall, H., Erman, M., Duax, W.L., Structure of Uncomplexed and Linoleate-Bound Candida Cholesterol Esterase. Por publicarse.

CAPÍTULO 27

27.14: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank, PDB ID: 2SLK, Fossey, S.A., Nemethy, G., Gibson, K.D., Scheraga, H.A., Conformational Energy Studies of Beta-Sheets of Model Silk Fibroin Peptides. I. Sheets of Poly(Ala-Gly) Chains. *Biopolymers* 31, 1529 (1991).
27.16: Adaptada de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank, PDB ID: 1A5P, Pearson, M.A., Karplus, P.A., Dodge, R.W., Laity, J.H., Sheraga, H.A. Crystal Structures Of Two Mutants That Have Implications For The Folding Of Bovine Pancreatic Ribonuclease A. Por publicarse.
27.17: Adaptado de T. McKee y J. McKee, *Biochemistry: The Molecular Basis of Life*, 3a. ed., p. 141. McGraw-Hill, Nueva York, 2003.
27.18: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank. PDB ID: 2CTB. Teplyakov, A., Wilson, K.S., Orioli, P., Mangani, S., The High Resolution Structure of the Complex between Carboxypeptidase A and L-Phenyl Lactate. Por publicarse.
27.20: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank. PDB ID: 1VXH. Yang, F., Philips Jr., G.N., Structures of Co-, Deoxy- and met-Myoglobins at Various pH Values. Por publicarse.

CAPÍTULO 28

28.5: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank. PDB ID: 1DDN. White, A., Ding, X., Vanderspek, J.C., Murphy, J.R., Ringe, D., Structure of the Metal-Ion-Activated Diptheria Toxin Repressor/Tox Operator Complex. *Nature*, 394, 502 (1998).
28.7: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en Protein Data Bank. PDB ID: 1A01, Luger, A., Mader, W., Richmond, R.K., Sargent, D.F., Richmond, T.J., Crystal Structure of the Nucleosome Core Particle at 2.8 Å Resolution. *Nature*, 1997, V. 389, 251.
28.11: Adaptado de coordenadas cristalográficas depositadas en The Protein Data Bank, PDB ID: 6TNA. Sussman, J.L., Holbrook, S. R., Warrant, R.W., Church, G.M. Kim, S.H., Crystal Structure of Yeast Phenylalanine tRNA. I. Crystallographic Refinement. *J. Mol. Biol.,* 126, 607. (1978).

CAPÍTULO 29

29.6: De Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., p. 470. McGraw-Hill, Nueva York, 2003.

FOTOGRAFÍAS

CAPÍTULO 1

Pág. xxv: Getty Images/Education 2/Vol. 41; **Págs. 3-5:** Estampillas, cortesía de James O. Schreck, Profesor de Química, Universidad del Norte de Colorado.

CAPÍTULO 2

2.8: Ian R. MacDonald

CAPÍTULO 9

9.1 (rana): John Somerville; (cicuta): Stone/Getty Images

CAPÍTULO 17

17.7: © Willam Wever/Visuals Unlimited

CAPÍTULO 19

19.6 (escarabajo): FOTO POR Kirk J. Larsen, Luther College Biology; (vinagre) RF/CORBIS; (gingko): © Barry Runkstan/Grant Heilman Photography; (corredor): Maureen Atkins, cortesía de Robert C. Adkins; (fruta): Photodisc/Getty Images; (hormigas): Digital Vision/Getty Images

CAPÍTULO 24

24.2: Steven Dewey, Utah State University

CAPÍTULO 25

25.6: © Carmela Leszczynski/Animals Animals/Earth Scenes

CAPÍTULO 26

Pág. 1139: David Liebman

CAPÍTULO 28

28.3: A. Barrington Brown/Science Source/Photo Researches, Inc.

CAPÍTULO 29

29.1: Phil Nelson;
29.3: foto de U.S. Air Force por el Sgto. Jim Varhegyi;
29.7: Image Bank/Getty Images;
29.8: Royalty-Free/CORBIS;
29.9-29.11: Getty Images

ÍNDICE

Absorción de radiación electromagnética, 531
en espectroscopia de infrarrojo, 566
en espectroscopia de resonancia magnética nuclear, 531-532
en espectroscopia ultravioleta-visible, 571
Absortividad molar, 570
Absortividad. *Véase* Absortividad molar
Aceite de gaulteria. *Véase* Salicilato de metilo
Aceites. *Véase* Grasas
Acetaldehído, 714
acidez y pK_a, 767
ángulos de enlace, 716
enolización, 778
formación, en oxidación biológica del etanol, 655-656
preparación,
a partir del etileno, 274, 654
por hidratación del acetileno, 388
reacciones
con bromuro de hexilmagnesio, 598
en síntesis de Strecker, de D,L-Alanina, 1136
hidratación, 724-725
Acetales, 731-735, 754
cetales, 733
glicósidos como, 1057
hidrólisis, 733-734, 735
preparación, 731-732, 754
como grupos protectores, 754-755
Acetamida, 846
Acetamidomalonato de dietilo, 1136-1137
Acetanilida, 941
preparación y nitración, 949
reducción, 941
Acetato de etilo
acidez y pK_a, 896
condensación de Claisen, 897-900
enolato, 896, 898
espectro de RMN de ^{1}H, 881-882
reacción con bromuro de pentilmagnesio, 637
saponificación, 864
Acetato de isoamilo en las bananas, 186, 856
Acetato de metilo
absorción de UV, 884
Acetilcoenzima A, 1082-1083
en biosíntesis de ácidos grasos, 1087-1089
en biosíntesis de terpenos, 1103
Acetilcolina, 1082
N-Acetil-D-glucosamina, 1055
Acetileno, 62
acidez y pK_a, 364, 374-377, 595
alquilación, 364, 377-379, 390
carbono, 559
conversión en ciclooctatetraeno, 459
desplazamientos químicos
enlaces en, 16, 93-95, 100, 372-374
estructura, 93-94, 372-373
hidratación, 388
mapa del potencial electrostático, 368, 373
preparación, 369-370
protónico, 540
reactivo de Grignard, 596
Acetiluro de sodio, 364, 589
preparación, 377
reacción con
ciclohexanona, 599
halogenuros de alquilo, 364, 377-379
Acetoacetato de etilo
acidez y pK_a, 40, 899
adición de enolato a α,β-Insaturadas, 910
en síntesis con éster acetoacético, 904-907, 914
preparación, 897-900
Acetoacetil coenzima A, 1089, 1103
Acetofenona, 442, 494, 716
acidez y pK_a, 40, 767, 769
acilación del enolato, 903
fenilhidrazona, 737
reacciones
bromación, 512
cloración, 514
con bromuro de etilmagnesio, 602
con butil litio, 637
condensación aldólica, 775
nitración, 513
Acetona
acidez y pK_a, 767
ángulos de enlace, 716
enolización, 778, 782-783
mapa del potencial electrostático, 764
reacciones
adición aldólica, 772
aminación reductora, 964
bromación, 782-783
como disolvente, 334
condensación aldólica mixta, 775
formación de cianohidrina, 729
hidratación, 724-725
reacción de Wittig, 754
Aciclovir, 1183
Acidez
acetileno y alquinos, 364, 373, 374-377, 390, 595
ácido carbónico, 40, 817-818
ácidos carboxílicos, 809-817, 834-835
alcanos, 40, 374-376, 595
alcoholes, 40, 43-44
aldehídos y cetonas, 766-769
amoniaco, 40, 375, 376-377
benceno, 40, 595
iones amonio, 40, 41, 926-931
Ácido abscísico, 1098
Ácido 1,3-Bencenodicarboxílico, 874
polímeros de condensación, 1236
Ácido 1,4-Bencenodicarboxílico, 819
polímeros de condensación, 879, 1236
Ácido 1-Aminociclopropanocarboxílico en biosíntesis de etileno, 194, 1124
Ácido 2,3-Dihidroxibutanoico, estereoisómeros, 306-307
Ácido 2,4,5-Triclorofenoxiacético, 1022
Ácido 3-Aminopropanoico; *véase* β-Alanina
Ácido 4-Aminobutanoico. *Véase* Ácido γ- Aminobutírico
Ácido acético
acidez y pK_a, 39, 47, 809-811, 814, 816
conversión a ácido mevalónico, 1099, 1103
en la naturaleza, 5, 805, 818-819
esterificación, 649, 664
mapas de potencial electrostático, 804, 808, 810
preparación y uso industrial, 818-819
productos naturales derivados del, 1080-1121
Ácido aconítico, 328, 840
Ácido acrílico, 806, 816
Ácido araquídico, 1085
Ácido araquidónico, 1085, 1093-1094
Ácido ascórbico (vitamina C), 57, 1047, 1067
Ácido atípico
poliamidas a partir de, 878
Ácido bencenocarboxílico. *Véase* Ácido benzoico
Ácido bencenosulfónico
preparación, 485, 488-489
reacciones, 508, 1012
Ácido benzoico, 434, 442, 806
acidez, 814
esterificación, 648, 824-826
por oxidación del tolueno, 453
Ácido butanoico
biosíntesis, 1087-1089
bromación, 829
en la naturaleza, 817
Ácido butírico, 818. *Véase también* Ácido butanoico
Ácido carbólico, 1009. *Véase también* Fenol(es)
Ácido carbónico, 34
pK_a, 40, 817-818
Ácido ciclopropanocarboxílico, 641
Ácido cítrico, 728, 819, 840
Ácido cólico, 134, 311-312, 1109-1110
Ácido crisantémico, 83, 1117
Ácido de Brønsted. *Véase* Acidez
Ácido de Lewis, 49-50
como electrófilo, 50, 160
Ácido desoxirribonucleico (ADN)
A-, B- y Z-ADN, 1194
bases púricas y pirimídicas en, 1180-1182
estructura, 1191-1194, 1211
perfil y PCR, 1206-1209, 1212
replicación, 1196-1198, 1211
secuenciación, 1203-1206, 1212
y biosíntesis de proteínas, 1201
Ácido D-Glucurónico, 1067
Ácido D-Xilónico, 1065
Ácido eicosanoico. *Véase* Ácido icosanoico
Ácido esteárico, 806, 1085
Ácido estercúlico, 204
Ácido fenilacético
halogenación en α, 829
preparación, 822
Ácido fenilpirúvico, 1143
Ácido fórmico, 57, 806
en la naturaleza, 817
estructura y enlace, 807-808
Ácido fosfatídico, 1089-1090

Ácido fosfórico
catalizador para deshidratación de alcoholes, 206, 208, 211
ésteres, 651, 1185-1186
Ácido ftálico. *Véase* Ácido 1,2-Bencenodicarboxílico
Ácido fumárico, 206, 305
Ácido hexanoico, 819
Ácido hipofosforoso, 955-956, 968
Ácido icosanoico, 1085
Ácido isocítrico, 840
Ácido láctico, 806, 819, 1081
enantiómero (S) hidrólisis catalizada por enzimas, 344
oxidación biológica, 656
reducción, 746
Ácido L-Aspártico, 1126, 1130
electroforesis, 1135-1136
mapa del potencial electrostático, 1128
punto isoeléctrico, 1133
Ácido láurico, 1085
Ácido levunílico, 840
Ácido L-Glutámico, 1126, 1128, 1133, 1141-1144
conversión a glutamina, 1187-1188
mapa del potencial electrostático, 1128
Ácido linoleico, 1085, 1093
Ácido linolénico, 1085
Ácido lipoico, 134-135, 660
Ácido (*S*)-Málico, 305. 316-317, 819
Ácido malónico, 806
acidez, 811
descarboxilación, 830-833, 837
Ácido mandélico, 806
Ácido metanoico. *Véase* Ácido fórmico
Ácido metanosulfónico, 355
Ácido mevalónico, 828, 1099, 1103-1104, 1115
Ácido mirístico, 1085
Ácido *N*-Acetilneuramínico, 1055
Ácido nítrico
cargas formales en, 24
nitración de arenos por, 487-488
oxidación
carbohidratos, 1066
p-Xileno, 819
pK_a, 39, 45
reacción con alcoholes, 650-651, 654
resonancia en, 28
Ácido nitroso, 950-957. *Véase también* Nitrosación
Ácido *o*-Acetilsalicílico. *Véase* Aspirina
Ácido octadecanoico, 806
Ácido *o*-Hidroxibenzoico, 806. *Véase también* Ácido salicílico
Ácido oleico, 197, 806, 819, 1085
Ácido oxálico, 57, 817
Ácido palmítico, 1085
Ácido *p*-Aminobenzoico, 949, 958
Ácido peroxiacético, 265-266, 276, 686-687, 703
Ácido peroxibenzoico, 747-750
Ácido pirúvico
acetilcoenzima A a partir de, 1082
biosíntesis, 656, 1081
conversión en L-Alanina, 1142-1144
reducción biológica, 746
Ácido *p*-Toluensulfónico
acidez, 355, 356
como catalizador ácido, 733
ésteres
preparación, 355, 361, 646
sustitución alifática nucleofílica en, 355-358, 361
sustitución aromática nucleofílica en, 1012
Ácido ribonucleico (ARN), 1189, 1196-1202
bases de púricas y pirimídicas en, 1182, 1183-1184
cianohidrina, 1074
2-Desoxi, 1054, 1075
de transferencia (tARN), 1199-1200, 1201, 1211-1212
formas de furanosa y piranosa, 1047-1049, 1052, 1073
mensajero (mARN), 1196, 1198-1199, 1201, 1211
polimerasa, 1196
D-ribosa, 1043, 1044
ribosomal (rARN), 1200-1201
Ácido salicílico, 806
acetilación, 1018
acidez, 37, 1019
síntesis, 1016-1018
Ácido succínico, 206
Ácido sulfúrico. *Véase también* Sulfonación
adición a alquenos, 248-250, 275
como catalizador para
deshidratación de alcoholes, 206
dimerización de alquenos, 270-271
esterificación de Fischer, 648
hidratación de alquenos, 250-252, 275
nitración de arenos, 488
ésteres, 651
pK_a, 39
Ácido tarírico, 371
Ácido tereftálico. *Véase* Ácido 1,4-Bencenodicarboxílico
Ácido tricloroacético, 814
Ácido trifluoroacético, 839
acidez, 45
Ácido α-Cetoglutárico, 1141-1144
Ácido γ-Aminobutírico, 1124
Ácidos aldáricos, 1066
Ácidos aldónicos, 1065
Ácidos carboxílicos, 804-843. *Véase también* Ácido carbónico; Ácidos dicarboxílicos
acidez, 809-811, 814-817, 834-835
ácidos dicarboxílicos, 817, 830-833
derivados, 842-895
espectros de infrarrojo, 567 tabla
espectros de resonancia magnética nuclear, 833-834
estructura y enlace, 807-808, 834
grupo protector para, 1158
momentos dipolares, 808
nomenclatura, 806-807
preparación
carboxilación de reactivos de Grignard, 820-821, 835
hidrólisis de nitrilos, 821-822, 835-836, 880-881, 882
oxidación de alcoholes primarios, 651-652, 665, 820
oxidación de aldehídos, 747, 820
oxidación de alquilbencenos, 451-453, 820
por síntesis con éster malónico, 907-910, 914
propiedades físicas, 808-809
puentes de hidrógeno en, 808
reacciones, 823-833
con cloruro de tionilo, 494, 823, 850
con cloruros de acilo, 851, 885
descarboxilación, 830-833, 837
esterificación, 648-650, 664, 824-827, 836, 858
halogenación en α, 829-830, 836
reducción, 641-642, 663, 719, 823
sales, 811-814, 835
sitio de protonación en, 826
Ácidos dicarboxílicos
acidez, 817
descarboxilación, 830-833, 837, 907, 908, 914
en la preparación de poliamidas y poliésteres, 878-879
nomenclatura, 807
Ácidos grasos, 857, 864, 1083-1087
biosíntesis, 1087-1089
esenciales, 1093
ésteres, 877, 1089-1091
hidrogenación, 1086
trans-, 1086
Ácidos nucleicos, 1190-1191. *Véase también* Ácido desoxirribonucleico; Ácido ribonucleico
Ácidos sacáricos. *Véase* Ácidos aldáricos
Ácidos siálicos, 1055-1056
Ácidos sulfénicos, 659
Ácidos sulfínicos, 659
Ácidos sulfónicos, 355, 485, 659
Ácidos tartáricos, 314-315
Ácidos urónicos, 1066-1067
Ácidos y bases conjugados, 37-41, 374-377, 595, 766, 811, 926-927
Ácidos y bases fuertes
definiciones, 37, 48
Ácidos y bases, definiciones
Arrhenius, 36-37, 53
Brønsted-Lowry, 37-40, 53
Lewis, 49-50, 53
Ácidos y sales biliares, 1109-1110, 1115
Ácidos α-Halocarboxílicos
preparación, 829-830, 836
reacción con amoniaco, 829, 936
sustitución nucleofílica en, 829-830
Acilación. *Véase* Acilación de Friedel-Crafts. Sustitución nucleofílica en el acilo
Acoplamiento azoico, 957-959, 1016
Acoplamiento espín-espín, 547
Acoplamiento geminal, 551
Acoplamiento vecinal, 547, 580-581
dependencia de ángulo diedro, 588
Acrilamida, 1219
Acrilato de metilo, 1232
Acrilonitrilo, 273, 274, 1218, 1232
Acroleína, 419, 788, 790-791, 796
Actividad óptica en, 293-294, 320
y notación R,S, 296-298, 321
Actividad óptica, 293-294, 320
y reacciones químicas, 303-306, 313, 321, 337-338, 347-348, 357-358, 359, 787-788
Adenina, 57, 470, 1000, 1180, 1182, 1183
Adenosina, 1056, 1184
Adición anti. *Véase* Reacciones de adición
Adición conjugada. *Véase también* Reacción de Michael de bromo a 1,3-Butadieno, 417
a aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 789-793, 795-796, 910-911, 915
de bromuro de hidrógeno a 1,3-Butadieno, 416-417
Adición de halógeno. *Véase también* Bromo, Cloro
a alquenos, 260-261, 276, 312-314
a alquinos, 388, 392
a dienos conjugados, 417
Adición electrofílica. *Véase* Reacciones de adición

Adición nucleofílica
a aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 789-790, 796, 910-911, 915
a aldehídos y cetonas, 722-747, 753-754
Adipato de dietilo. *Véase* Hexanodioato de dietilo
ADN superenrollado, 1194-1195
ADN. *Véase* Ácido desoxirribonucleico
ADP. *Véase* 5′-Difosfato de adenosina
Adrenalina, 301, 697. *Véase también* Epinefrina
Afinidad electrónica, 13
Agente naranja, 1022
Agua
acidez y pK_a, 37, 40, 42, 375, 595
ángulos de enlace, 31-32
como ácido de Brønsted, 38
como base de Brønsted, 38, 46-47
momento dipolar, 150
solubilidad de alcoholes en, 153-154
AINE. *Véase* Fármacos antiinflamatorios no esteroidales
Alanilglicina, 1145
Alanina, 1125, 1127, 1133
β-Alanina, 1124
biosíntesis, 1139, 1142-1144
electroforesis, 1135-1136
éster etílico, 1137
mapa del potencial electrostático, 1092
síntesis, 1134, 1136
Alcadienos, 408-414. *Véase también* Dienos
espectros de ultravioleta-visible, 570-572
Alcaloides, 932
Alcanos, 61-105
acidez, 374-376, 595
conformaciones, 108-114, 135
espectros de infrarrojo, 564-570
espectros de masas, 575-576
no ramificados, nomenclatura de la IUPAC, 74 tabla
nomenclatura, 74-80
preparación de
hidrogenación de alquenos, 233-234, 269
hidrogenación de alquinos, 381
usando reactivos de organocobre, 604-606, 624
propiedades físicas, 83-86
quirales, 290
reacciones
combustión, 86-88
deshidrogenación, 194, 205-206
estabilidad relativa de isómeros, 87-88
halogenación, 169, 175-181, 183, 185
Alcatetraenos, 409
Alcatrienos, 409
Alcohol bencílico, 719
espectro de RMN de ^{1}H, 553
Alcohol de caña, 148. *Véase también* Etanol
Alcohol de madera, 148, 634
Alcohol etílico. *Véase* Etanol
Alcohol isopropílico, 148
pK_a, 40, 43
preparación industrial, 249
propiedades, 634
Alcohol metílico, 150. *Véase también* Metanol
Alcohol *n*-Butílico. *Véase* 1-Butanol
Alcohol para friegas, 150. *Véase también* Alcohol isopropílico
Alcohol polivinílico, 892
Alcohol *sec*-Butílico, 649. *Véase también* 2-Butanol
Alcohol *ter*-Butílico. *Véase también* 2-Metil-2-Propanol
acidez y pK_a, 40, 43
deshidratación, 206, 209-210
esterificación, 664, 851
reacción con cloruro de hidrógeno, 155, 156-162
Alcoholes
a través de hidrógeno sulfatos de alquilo, 248-250
acidez, 40, 43-44, 809-810, 1009
carbono, 662
clasificación, 149, 182
como bases de Brønsted, 156-157
con ácidos inorgánicos, 650-651, 664
con aldehídos y cetonas, 731-735, 754
con anhídridos de ácidos carboxílicos, 650, 664, 854-856
con cloruro de *p*-Toluenosulfonilo, 355, 361, 646
con cloruro de tionilo, 168, 183, 646
con cloruros de acilo, 649-650, 664, 851
con halogenuros de hidrógeno, 154-168, 183, 358-359, 361, 646
con reactivos de organolitio, 598-599, 623, 624, 637, 662-663
con tioésteres, 868
con tribromuro de fósforo, 169, 183, 646
conversión en éteres, 645-648, 664, 682, 702
deshidratación, 206-214, 225, 414, 455, 646
en reacciones de Friedel-Crafts, 1015
enlaces, 159-150
espectros de infrarrojo, 567 tabla
espectros de masas, 662
espectros de resonancia magnética nuclear
ésteres inorgánicos, 650-651, 664
esterificación, 648-651, 664, 824-827, 836, 858
intercambio hidrógeno-deuterio en, 189, 553
naturales, 635
nomenclatura, 148, 182, 192
oxidación, 651-656, 665 tabla
oxidación biológica, 655-656
por hidratación de alquenos, 250-252, 275, 636
por hidroboración-oxidación, 255-257, 276, 636
por hidrólisis de halogenuros de alquilo, 636
por reducción de compuestos carbonílicos, 635, 662, 663, 859
preparación de
a partir de epóxidos, 642-643, 663, 689, 692
con reactivos de Grignard, 596-604, 623, 624, 636, 637, 662-665, 859
propiedades físicas, 150-154, 182
protónica, 553, 661-662
puentes de hidrógeno en, 151-153, 182, 352
reacciones, 646 tabla
solubilidad en agua, 153-154
Alcóxidos de sodio
como bases en reacciones de eliminación, 215, 353-355
en síntesis de Williamson de éteres, 682-684, 702
preparación, 215
Aldehídos
acidez y pK_a, 766-768, 895
adición nucleofílica a, 723-747
clasificación de los carbonos en, 766
condensación aldólica, 769-775, 794
enolización, 776-778, 795
espectros de infrarrojo, 567, 569, 750
espectros de masas, 752
espectros de resonancia magnética nuclear, 538, 557, 750-751
estructura y enlace, 716-718, 752-753
naturales, 719
nomenclatura, 713-716, 752
preparación de
hidroformilación de alquenos, 722, 798
oxidación de alcoholes primarios, 652, 665, 719, 720
ozonólisis de alquenos, 266-268, 720
propiedades físicas, 716-717
reacciones,
con aminas, 735-741, 754, 944
con derivados de amoniaco, 737
con reactivos de Grignard, 598, 623, 624, 723, 789
con reactivos de organolitio, 598-599, 623, 624, 723
con reactivos de Wittig, 741-745, 754
en aminación reductora, 942-943, 964
en síntesis de Strecker de aminoácidos, 1136
formación de acetales, 731-738, 754
formación de cianohidrina, 727-731, 753
halogenación, 781-782, 795
hidratación, 723-727, 753
hidrogenación, 635, 637, 723
oxidación, 747, 755
reducción, 723
Aldehídos y cetonas α,β-Insaturados
adición conjugada a, 789-793, 795-796, 910-911, 921
estabilización, 788-791
preparación, 771-775, 794
resonancia en, 789
Alder, Kurt, 419
Alditoles, 1064
Aldohexosa, 1043-1045
Aldolasa,1069
Aldopentosa, 1043-1045
Aldosas, 1040, 1072
fórmulas de proyección de Fischer, 1044
Aldotetrosas, 1042-1043
Aleno(s), 408, 410, 412-413
Alílico
alcoholes, epoxidación, 687
carbocationes, 399, 400-405, 414-417, 425
desplazamientos químicos en RMN de ^{1}H, 538, 539-540
halogenación, 406-408, 426
hidrógenos, 400, 406-408
radicales libres, 399, 405-408, 425
rearreglos, 403, 425
Alilo, 400, 425
alcohol, 400
bromuro de, 400, 906, 1020
catión, 400-401
cloruro de, 400, 406
grupo, 193, 400
radical, 405-407
Alizarina, 1025
Allinger, N. L., 113-114
Almidón, 1062-1063
D-Aloisoleucina, 1131
Alonolactona, 1074
D-Alosa, 1044
Alquenilbencenos, 456-457, 475
Alquenos, 61-62, 191-285
acidez, 376
adición de radicales libres a, 245-248, 270-272, 277
adición electrofílica a, 238-245, 248-268, 270-271, 275-277, 312-314
calores de combustión, 200-201
calores de hidrogenación, 234-237
cicloalquenos, 193, 204-205, 225
como dienófilos, 419
en reacciones de Friedel-Crafts, 493
enlaces en, 91-93, 100, 194-195, 224

espectros de infrarrojo, 567 tabla, 568
estabilidades relativas, 200-205, 224-225
estereoisomería en, 196-199, 224
isómeros, 196-205, 224
naturales, 191, 194
nomenclatura, 192-193, 224
notación E-Z, 197-199, 224
preparación, 194, 205-223, 226 tabla
a partir de alquinos, 381-384, 391
deshidratación de alcoholes, 205-214, 226, 455, 646
deshidrogenación de alcanos, 194, 205-206, 455
deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, 214-223, 226, 455
eliminación de Hoffmann, 945-947, 965
reacción de Wittig, 741-745, 754
propiedades físicas, 198-200
reacciones, 232-235
adición de halógenos, 260-263, 276, 456
con ácido sulfúrico, 248-250, 275
con dibromocarbeno, 609-610
con halogenuros de hidrógeno, 238-248, 275, 277, 304, 456-457
con yoduro de yodometilzinc, 607-608, 624
epoxidación, 264-266, 276, 303, 686-687, 703
formación de halohidrina, 263-264, 276, 687-689
halogenación alílica, 406-408, 426
hidratación, 250-252, 275
hidroboración-oxidación, 255-257,276
hidroformilación, 722
hidrogenación, 233, 238, 275, 314, 456, 613-616
hidrogenación catalítica homogénea, 613-616
hidroxilación, 644-645, 694
metátesis, 616-619, 625
ozonólisis, 266-268, 277, 720
polimerización, 270-273, 278, 317-318, 457-458, 619-621, 625, 1218-1220, 1226-1234
reacción de Diels-Alder, 418-425
Alquilación
acetileno y alquinos, 364, 377-379, 390
amoniaco, 937
de Friedel-Crafts, 485, 491-493, 518, 519
β-Dicetonas, 776, 794
éster acetoacético, 904-907, 914
éster malónico, 907-910, 914
ésteres de enolatos, 911-912
Alquilaminas. *Véase* Aminas
Alquilbencenos. *Véase también* Arenos
espectros de infrarrojo, 562
espectros de masas, 576
halogenación por radicales libres, 449-451, 475
oxidación, 451-453, 475
preparación, 485, 491-493, 495, 497, 518, 605
Alquinos, 61-62, 368-397
acidez, 373, 374-377, 390, 595, 599
cíclicos, 372, 375
como dienófilos, 420
desplazamientos químicos
carbono, 559
protónico, 538, 540
enlaces en, 372-374, 389
espectros de infrarrojo, 567 tabla
estructura, 372-374
naturales, 370, 371
nomenclatura, 370-371
preparación, 377-380, 390 tabla
a partir de dihalogenuros geminales y vecinales, 379-380, 390
alquilación del acetileno y de alquinos terminales, 377-379, 390
propiedades físicas, 371
reacciones, 381-389, 391 tabla, 392 tabla
adición de halógenos a, 388, 392
adición de halogenuros de hidrógeno a, 384-386, 392
alquilación, 377-379, 390, 734
como ácidos de Brønsted, 373, 374-377, 390, 599
hidratación, 386-388, 392, 720
hidrogenación, 381-382, 391
ozonólisis, 388-389
reducción con metal y amoniaco, 382-384, 391
Altman, Sidney, 1202
Altronolactona, 1074
D-Altrosa,1044
Amarillo #5 y amarillo #6, 959
Amida de sodio
como base, 377-380, 390, 599
reacción con halogenuros de arilo, 989-993
Amidas. *Véase también* Lactamas, Péptidos
acidez y pK_a, 871
barrera de energía rotacional, 848
como intermediarios en la hidrólisis de nitrilos, 880-881, 882
espectrometría de masas, 884
espectros de infrarrojo, 567 tabla, 883
estructura, 848
nomenclatura, 845
preparación, 851, 854, 860, 867, 868, 871-873, 885, 886, 936, 948
propiedades físicas, 869-871
reacciones,
deshidratación, 879
hidrólisis, 874-878, 948
protonación, 875
reducción, 941, 964
resonancia en, 848, 869
Amigdalina, 730
Amilopectina, 1062-1063
Amilosa, 1062
Aminación reductora, 942-943, 964
Aminas, 920-979. *Véase también* Anilina; Sales de diazonio
basicidad, 926-931, 962-963
clasificación, 922
espectros de infrarrojo, 567 tabla, 959-960
espectros de masas, 961-962
espectros de resonancia magnética nuclear,
carbono, 960
protónica, 960, 961
estructura y enlace, 924-925, 960
inversión piramidal en, 319
naturales, 932-933
nomenclatura, 922-924, 962
preparación, 935-943, 963-964
alquilación de amoniaco, 937, 963
aminación reductora, 942-943, 964
reducción de compuestos nitrogenados, 939-943, 964
síntesis de Gabriel, 938-939, 963, 985
propiedades físicas, 926
reacciones, 943-959, 965-968
con aldehídos y cetonas, 735-741, 754, 944
con anhídridos de ácidos carboxílicos, 854, 886, 948, 949
con cloruros de acilo, 851, 885, 944, 948
con ésteres, 867, 868, 872
con halogenuros de alquilo, 945, 965
eliminación de Hoffmann, 945-947, 965
nitrosación, 950-952, 966
sustitución electrofílica aromática en arilaminas, 947-949, 966
Aminoácidos
análisis, 1135-1136, 1148-1149
cadenas laterales, 1127-1130
clasificación, 1124-1130
constituyentes de proteínas, 1125-1126 tabla
esenciales, 1124
estereoquímica, 1130-1131, 1172
estructura de ion dipolar, 1132-1133, 1172
preparación, 1134-1137
propiedades ácido-base, 1132-1134
reacciones, 738, 1137-1144
Aminoazúcares, 1055-1056
Amoniaco
acidez y pK_a, 40, 42, 375, 376-377, 595
ángulos de enlace, 31
basicidad, 41
carácter nucleofílico, 342-343
como disolvente, 377, 382-384
en aminación reductora, 942-943, 964
puntos de ebullición, 151
reacción
con ácidos α-Halocarboxílicos, 829, 936, 1134
con compuestos carbonílicos α,β-Insaturados, 795
con epóxidos, 691, 936
con ésteres, 867, 868
con halogenuros de alquilo, 937, 963
con metil-litio, 596
AMP cíclico y GMP cíclico, 1186
AMP. *Véase* 5′-Monofosfato de adenosina,
Análisis conformacional. *Véase* Conformación(es)
Análisis de grupo terminal, 1149-1150
Análisis retrosintético
reacción de Simmons-Smith, 607
reacción de Wittig, 744
síntesis con éster acetoacético, 906
síntesis con éster malónico, 908
síntesis de Grignard de alcoholes, 600-603, 623
Análisis,
aminoácido, 1148-1149
CG/MS, 577-578
espectroscopia, 528-589
recemización de aminoácidos, 1131-1132
retrosintético, 600-603, 607, 624, 744, 906
Anandamida, 1087
Andrógenos, 1110-1111
Androstenodiona, 1112
Anemia de células falciformes, 1172
Anfótero, 1132
Ángulo de torsión, 108-110
Ángulo diedro. *Véase* Ángulo de torsión
Ángulos de enlace
acetaldehído, 716
acetileno, 372-373
acetona, 716
ácido fórmico, 807-808
agua, 32, 677
amoniaco, 32
anilina, 924
[10]Anuleno, 463
benceno, 436
ciclohexano, 117
ciclopropano, 115, 116
dióxido de carbono, 32
enol de 2,4-Pentanodiona, 780
etano, 67, 373
éteres dialquílicos, 677
etileno, 91-92, 195, 373

fenol, 1007
formaldehído, 32, 716
metano, 32, 67-69
metanol, 151-152, 677, 1007
metilamina, 924
óxido de etileno, 677
trifluoruro de boro, 32
y RPECV, 31-32
Anhidrasa carbónica, 50, 818
Anhídrido acético, 844, 846
absorción UV, 884
en acilación de Friedel-Crafts, 494, 510, 512-513, 518
reacciones con
ácido salicílico, 1018
alcoholes, 664, 854, 858
aminas, 854, 948, 949
fenoles, 1017-1018, 1029
glicina, 1137
α-D-Glucopiranosa, 1070
sacarosa, 1075
Anhídrido ftálico, 853, 854
Anhídrido maleico, 419, 427, 853
Anhídrido succínico, 495
Anhídridos de ácido. *Véase* Anhídridos de ácidos carboxílicos
Anhídridos de ácidos carboxílicos
absorción en el infrarrojo, 883
acilación Friedel-Crafts con, 494-495, 510, 512, 513, 518, 720, 982
nomenclatura, 844
preparación, 851, 853
reacciones con
alcoholes, 649-650, 664, 854, 856, 858, 886
aminoácidos, 1097
amoniaco y aminas, 854, 886, 948-949
carbohidratos, 1070, 1077
fenoles, 1017-1018, 1029
hidrólisis, 854
resonancia en, 847
Anilina, 442, 922. *Véase también* Arilaminas; Sales de Diazonio
aislamiento, 922
basicidad, 926, 927
en aminación reductora, 942
estructura y enlace, 924-925
mapa del potencial electrostático, 925
pK_a del ácido conjugado, 40
propiedades físicas, 926
reacciones,
acilación, 948-949
bromación, 506
diazoación, 953
resonancia en, 925
Anillación, 792
Anillación de Robinson, 792, 796
Anión cicloheptatrienuro, 468
Anión ciclohexadienilo
intermediario en sustitución nucleofílica aromática, 985-989, 996
Anión ciclopentadienuro, 467, 476
Anión metiluro, 374
Anisol, 442
acilación de Friedel-Crafts, 518, 720
bromación, 503
preparación, 1020
Antiaromaticidad, 460, 461, 468, 542
Antibióticos
carbohidratos componentes, 1055
enodiínos, 375
β-Lactamas, 873-874
macrólidos, 827-828
nucleósidos, 1183
poliéteres, 681
sulfas, 958
Antibióticos de macrólidos, 827-828
Antibióticos enodiínos, 375, 995
Anticodón, 1199-1200, 1211
Antraceno, 443-444
Anulenos, 463-465, 475-476
corrientes de anillo aromáticas y antiaromáticas en, 542
D-Apiosa, 1056, 1076
Aptitud migratoria, 748
D-Arabinitol, 1074
D-Arabinosa, 1044, 1071-1072, 1074
L-Arabinosa, 1043, 1067-1068
Arenos, 64, 432-481
espectros de infrarrojo, 567 tabla
espectros de resonancia magnética nuclear
carbono, 557 tabla
protónica, 538, 559, 542
oxidación biológica, 445, 453, 1098
L-Arginina, 1120, 1130, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Arilaminas. *Véase también* Anilina; Sales de diazonio
basicidad, 926-927
en afinación reductora, 942
estructura y enlace, 924-925
nomenclatura, 923-924
preparación, 940
reacciones
acilación, 948-949
nitrosación, 952-957
sustitución electrofílica aromática, 505-506, 947-949, 966
ARN de transferencia. *Véase* Ácido ribonucleico, transferencia
ARN mensajero. *Véase* Ácido ribonucleico, mensajero
ARN, mARN, rARN y tARN. *Véase* Ácido ribonucleico
Arquea, 68, 325
Arreglo de Fries, 1018
Arrhenius, Svante, 37
Ascaridol, 1116
L-Asparagina, 1125, 1129, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Aspartame, 1061, 1144
Aspirina, 57
inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas, 1095
preparación, 1018-1020
Atorvastatina, 1108
ATP. *Véase* 5′-Trifosfato de adenosina
Atracciones dipolo-dipolo, 84, 150-151
en ésteres, 857
en fluoruro de etilo, 151
y puentes de hidrógeno, 150-154, 678-679
Atracciones dipolo-dipolo inducido, 84, 150-151
Atrayente sexual. *Véase* Feromona, atrayente sexual
Aumento sin distorsión de la transferencia de polarización. *Véase* DEPT
Avery, Oswald, 1190
Azafrán, 1113
Azida de pentilo, 935
Azidas de alquilo,
preparación, 333, 354, 791, 935
reducción, 939-940, 964
Azobisisobutironitrilo, 1236
AZT. *Véase* Zidovudina
Azúcar reductor, 1064
Baekeland, Leo, 1218
Banco de datos de proteínas, 1177
Banda ancha y desacoplamiento, 560
Baquelita, 1218, 1225
Barrera de energía rotacional
alquenos, 197
amidas, 848
butano, 111-113
dienos conjugados, 411-412
etano, 110-111
Barton, Sir Derek, 117
Base de Brønsted. *Véase* Basicidad
Base de Lewis, 49-50
como nucleófilo, 50, 160-161, 170-171, 341-342
Bases de Schiff, 735, 754. *Véase también* Iminas
Bases usadas en reacciones de eliminación, 215-216, 379-380, 390, 608
Basicidad,
aminas, 926-931, 962-963
aminas heterocíclicas, 930-931
compuestos de organolitio, 594-596
constante K_b y pK_b, 41, 53
definición
Arrhenius, 37
Brønsted-Lowry, 37
Lewis, 49
grupos salientes, 335, 356 tabla, 951
reactivos de Grignard, 594-596, 599
y carácter nucleofílico, 353-355
Becker, Luann, 446
Bencenamina, 922. *Véase también* Anilina
Benceno. *Véase también* Arenos; Compuestos aromáticos y aromaticidad, 62, 434-441, 472-473
acidez y pK_a, 40, 595, 629
aislamiento y descubrimiento, 434
como producto industrial, 434
derivados, nomenclatura, 441-443
descripción por resonancia, 436-437
espectro de masas, 574
estabilidad, 437-439, 472-473
estructura y enlaces, 434-437
fórmulas de Kekulé, 434-436, 473
hidrogenación, 437-439
mapa del potencial electrostático, 432
modelo de hibridación orbital, 439-440
orbitales moleculares, 440-441, 461-462
protección molecular en, 539
reducción de Birch, 447-449
sustitución electrofílica aromática en, 485 tabla
acilación de Friedel-Crafts, 485, 493-497, 512, 513
alquilación de Friedel-Crafts, 485, 491-493, 518
bromación, 485, 490-491, 513
cloración, 485, 490
nitración, 485, 487-488, 514
sulfonación y disulfonación, 485, 488-489, 508
Bencenocarbaldehído. *Véase* Benzaldehído
(Benceno)tricarbonilcromo, 611
Bencenodioles. 1006. *Véase también* Hidroquinona; Pirocatecol; Resorcinol
Bencilamina, preparación, 938
Bencílico, 447
halogenación, 449-451, 475
halogenuros, sustitución nucleofílica en, 453-455
hidrógenos, RMN de ^{1}H, desplazamientos químicos, 539

Benciloxicarbonilo, grupo protector en síntesis de péptidos, 1155-1156, 1173
m-Bencino, 994-995, 997
o-Bencino,
enlaces en, 991-992
generación, 991, 994, 997
intermediario en la sustitución nucleofílica aromática, 989-993, 997
mapa del potencial electrostático, 992
reacciones de Diels-Alder, 994, 997
p-Bencino, 994-995, 997
Bender, Myron, 862, 865
Benzaldehído, 442, 714
acetal dietílico, 731
cianohidrina, 730-731
preparación, 719
reacciones,
aminación reductora, 944
con metilamina, 735-737, 936
con vinil-litio, 599
condensación de Claisen-Schmidt, 775, 794
nitración, 506-507, 935
Benzimidazol, 470
Benzo[a]pireno, 444-445
Benzoato de etilo
acilación de enolatos de cetonas por, 902-903
hidrólisis, 863
reacción con bromuro de fenilmagnesio, 623
reducción, 642, 859
Benzoato de fenilo, rearreglo de Fries, 1018
Benzoato de metilo
en condensación mixta de Claisen, 902
preparación, 628, 824-826
Benzofenona, 716
Benzofurano, 469
Benzonitrilo, 845
Benzotiofeno, 469
Benzotricloruro, 450
Berg, Paul, 1204
Bergstrom, Sune, 1096
Berthelot, Pierre-Eugene Marcellin, 369
Berzelius, Jons Jacob, 2
Bicapa de fosfolípidos, 1090-1091
Bicarbonato, 48, 50
pK_a, 40, 818
Bifenilo, 443, 506, 524
Bifenilos policlorados, 1002
Bimolecular,
eliminación, 216-220. (*Véase también* Mecanismo E2)
paso elemental, 157, 160, 167-168
sustitución nucleofílica. (*Véase* Mecanismo S_N2)
BINAP, 616
Bioenergética, 1185-1187
Biosíntesis
ácidos grasos, 1087-1089
aminoácidos, por transaminación, 1167-1170
colesterol, 1141-1144
compuestos organohalogenados, 787
etileno, 194
prostaglandinas, 1093
terpenos, 1099-1105
Biot, Jean-Baptiste, 293
Birch, Arthur J., 447
Bisaboleno, 1116
Bisfenol A, 1237
Bloch, Felix, 532
Bloch, Konrad, 1105
Boc. *Véase* *ter*-Butoxicarbonilo
Borano, 256
Borneol, 1102
Borodin, Aleksandr, 769
Borohidruro de sodio
reducción
aldehídos y cetonas, 638-641, 663, 723
carbohidratos, 1063-1064, 1074
iones de arildiazonio, 956
Bote retorcido. *Véase* Conformación del ciclohexano de bote retorcido
Bradiquinina, 1154
Brevicomina, 759
Bromación
ácidos carboxílicos, 829-830, 836
alcanos, 180-181, 183
aldehídos, 781-782
alquenos,
electrofílica, 260-263, 276, 312-314, 456-457
radicales libres, 406-408, 426
alquinos, 388
benceno, 485, 490-491
bencílica de alquilbencenos, 451, 475
cetonas, 781-786, 795
dienos conjugados, 417
sustitución electrofílica aromática
acetofenona, 512
ácido *p*-Aminobenzoico, 949
anilina, 506, 956
anisol, 503
benceno, 485, 490-491, 513
3-Bencil-2,6-dimetilfenol, 1016
4-Cloro-*N*-metilanilina, 511
fenol, 518, 1015
m-Fluorofenol, 1014
nitrobenceno, 508, 981
p-Nitrotolueno, 511
Bromo. *Véase también* Bromación oxidación de carbohidratos por el, 1065, 1074
1-Bromo-2-metilpropano. *Véase* Grupo isobutilo
Bromobenceno,
acilación de Friedel-Crafts, 982
preparación, 485, 490
reacción con
litio, 592
magnesio, 593, 982
1-Bromobutano, 155, 246. *Véase también* Bromuro de butilo
alquilación de,
acetileno, 377-378
acetoacetato de etilo, 905
o-Nitrofenol, 1029
sustitución nucleofílica en, 352
2-Bromobutano, 149, 240
alquilación de malonato de dietilo, 909
preparación, 155, 359
Bromoclorofluorometano
como molécula quiral, 288
mapa del potencial electrostático, 286
proyecciones de Fischer, 299
Bromoformo, 536, 784, 795. *Véase también* Tribromometano
Bromohidrina. *Véase* Halohidrinas
2-Bromo-2-metilbutano
comparación de sustitución y eliminación en, 354
eliminación, 215, 222
2-Bromo-3-metilbutano, rearreglo en la hidrólisis, 348-350
(R)- y (S)-Bromooctano, estereoquímica de la hidrólisis, 337-338, 347-348
N-Bromosuccinimida, reactivo para bromación alílica, 407-408, 426
bromación alílica, 407-408, 426
bromación bencílica, 451, 475
Bromuro de 1-Hexinilmagnesio, 590
Bromuro de 4-*ter*-Butilciclohexilo, velocidades de eliminación de isómeros *cis* y *trans*, 219-220
Bromuro de butilo. *Véase también* 1-Bromobutano
preparación a partir del 1-Butanol, 155
reacción con cianuro de sodio, 934-935
Bromuro de ciclodecilo, 216
Bromuro de ciclopentilo, 169, 518
Bromuro de etilmagnesio, reacción de,
con acetofenona, 602
con alquinos, 599
con ciclohexanona, 723
Bromuro de etilo, espectro de RMN de ^{1}H, 548-549
Bromuro de fenilmagnesio,
carboxilación, 821
preparación, 593, 982
reacción con
1,2-Epoxipropano, 692
2-Butanona, 602
benzoato de etilo, 623
metanol, 594
Bromuro de hexilmagnesio, reacción con
acetaldehído, 598
óxido de etileno, 643
Bromuro de hidrógeno
acidez y pK_a, 39, 42, 46
adición electrofílica,
alquenos, 238-241
alquinos, 384, 392
dienos conjugados, 414-417
estireno, 475
adición por radicales libres
alquenos, 245-248, 277, 457
alquinos, 386
reacción con
alcoholes, 154-155, 167-168, 183, 358-359, 646
epóxidos, 692, 694
éteres, 685-686, 702, 1023
Bromuro de metilo
reacción con trifenilfosfina, 744
sustitución nucleofílica en, 335-338
Bromuro de *ter*-Butilo, sustitución nucleofílica en, 343-346
Brønsted, Johannes, 37
Brown, Herbert C., 255
Buckminsterfulereno, 445-446
1,3-Butadieno,
adición de halógenos al, 417, 427
adición de halogenuros de hidrógeno a, 414-417, 427
conformaciones, 411-412, 426
estructura y enlace, 410-412
mapas del potencial electrostático, 398
orbitales moleculares p, 423
polímeros, 418, 1232
preparación industrial, 413-414
reacciones de Diels-Alder, 418-424
Butanal
aminación reductora, 942
calor de combustión, 718
espectro de infrarrojo, 750
momento dipolar, 789
reacciones aldólicas, 769-770, 771
Butanamina. *Véase* Butilamina
Butano, 76. *Véase también* *n*-Butano
cloración, 178-179, 301
conformaciones, 111-113, 136
n-Butano, 71. *Véase también* Butano
Butanoato de etilo, condensación de Claisen, 914
2,3-Butanodiol, 308-309

1-Butanol,
conversión a 1-Bromobutano, 155
deshidratación, 210
esterificación de Fischer, 858
formación de éteres catalizada por ácido, a partir de, 645, 682
2-Butanol. *Véase también* Alcohol sec-Butílico
centro de quiralidad en, 290, 295-296
enantiómeros, 295-296
reacción con bromuro de hidrógeno, 156, 359
2-Butanonat
calor de combustión, 718
enolización, 779
espectro de RMN de ^{1}H, 751
Butano-oblicuo, interacciones en metilciclohexano, 123
1-Buteno, 192, 196
adición de ácido sulfúrico a, 275
adición de bromuro de hidrógeno a, 240, 246
calor de combustión, 201
calor de hidrogenación, 234-236
calores de combustión, 201
calores de hidrogenación, 234-236
cis y *trans* 2-Buteno, 196-197
mapa del potencial electrostático, 717
momento dipolar, 198
punto de ebullición, 718
Butilamina
acilación, 944
espectro de infrarrojo, 960
sec-Butil fenil cetona, racemización a través del enol, 787-788
Butil-litio, 594, 637
iniciador de polimerización aniónica, 1231
ter-Butilciclohexano, conformaciones, 124
ter-Butil-litio, 592
ter-Butoxicarbonilo, grupo protector en síntesis de péptidos, 1156, 1161-1162, 1173
ter-Butóxido de potasio
base en reacciones de eliminación, 215, 379, 609, 610
2-Butino, 370
Butiraldehído. *Véase* Butanal
Butlerov, Alexander, 4

---

^{14}C como marcador isotópico
biosíntesis de terpenos, 1104
cúmulos, 445-446
en el rearreglo de Claisen, 1024
formación en las estrellas, 7
sustitución nucleofílica aromática a través del bencino, 990, 993
c, velocidad de la luz, 530
Cafeína, 1182
Cahn, R. S., 198
Caliceno, 479
Calor de combustión, 86
alcanos, 86-88
aldehídos y cetonas, 718
alquenos, 200-202
cicloalcanos, 115 tabla
cis y *trans*-1,2-Dimetilciclopropano, 124, 126
dimetilciclohexanos, 127, tabla
Calor de formación, 89
Calor de hidrogenación, 234
(Z)-1,3,5-Hexatrieno, 438
1,3-Ciclohexadieno, 438
alcadienos, 409-410
aleno, 410
alquenos, 234-237
alquinos, 381-382
benceno, 438
isómeros del buteno, 234-236
Calor de reacción, 89, 177
Campo magnético
inducido, y protección nuclear, 536-541
intensidad, 532-533
Canfeno, 132
ϵ-Caprolactama, 873, 1216, 1235
Captopril, 302
Carbaniones, 374, 591
basicidad, 374, 595-596
enolatos como, 764-803
intermediarios en sustitución nucleofílica aromática, 985-989
Carbenos y carbenoides, 608-610, 625
metalo-, 617
Carbobenzoxi, *Véase* Benciloxicarbonilo,
Carbocationes
alílicos, 399, 400-405, 414-417, 425
bencílicos, 454-455, 457
catión isopropilo, 163, 249
catión metilo,163
catión *ter*-Butilo, 157, 159-162, 163, 209-210, 250-251, 343-346, 491-493
catión *ter*-Pentilo, 951
cationes acilo, 493-495
cationes alquenilo, 384
estructura, enlaces y estabilidad,163-165, 184
intermediarios en biosíntesis
colesterol, 1105-1107
terpenos, 1099-1103
intermediarios en formación de acetales, 731-732, 1057
intermediarios en formación de glicósidos, 1058
intermediarios en reacciones de alcoholes
con halogenuros de hidrógeno, 157, 159-162, 163, 184, 358-359, 365
deshidratación, 209-210, 225-227
intermediarios en reacciones de alquenos
adición de ácido sulfúrico, 249
adición de halogenuros de hidrógeno a dienos conjugados, 414-417, 427
adición de halogenuros de hidrógeno, 238-240, 241-245, 275
hidratación catalizada por ácidos, 250-252
polimerización, 270-271
intermediarios en reacciones de halogenuros de alquilo
alquilación de Friedel-Crafts, 491-493, 519
E1, 209-211, 221-223, 227
SN1, 161-162, 343-350, 360
intermediarios en reacciones de sales de alquildiazonio, 951
iones arenio, 485. *Véase también* Catión ciclohexadienilo
reacción con nucleófilos, 160-162, 250-251, 345
rearreglos, 211-214, 225-226, 244-255, 348-350, 360, 492, 519
trifenilmetilo, 455
Carbohidratos de cadena ramificada, 1056
Carbohidratos, 1038-1081
aldosas, 1040
aminoazúcares, 1055-1056
carbohidratos de cadena ramificada, 1056
cetosas, 1040, 1053-1054
clasificación, 1040
configuraciones de D-Aldosas,1042-1044
mnemotecnia, 1045
desoxiazúcares, 1054-1055
determinación de la estructura de la glucosa por Fischer, 1063, 1079
determinación del tamaño del anillo, 1070-1071
disacáridos, 1040, 1059-1060, 1073
extensión de cadena, 1067-1068, 1074
formación de hemiacetal cíclico en, 1045-1052
formas de furanosa, 1045-1049, 1073
formas de piranosa, 1049-1052, 1073
fórmulas de Haworth, 1047
fotosíntesis, 1045
glicólisis, 1068-1070, 1081
glicósidos, 1056-1059, 1073
mutarrotación en, 1052-1053, 1073
polisacáridos, 1060, 1062-1063, 1073
proyecciones de Fischer, 1040-1042, 1072
reacciones,
acilación, 1070, 1075
epimerización, 1068
formación de cianohidrina,1067-1068, 1074
formación de éteres, 1070, 1075
isomerización, 1061, 1068-1069
oxidación, 1064-1067, 1074
reducción, 1063-1064, 1074
ruptura con ácido peryódico, 1071-1072, 1075
ruptura retro-aldólica, 1069
Carbonato de dietilo, 901-902
Carbono anomérico, 1045
Carbono cuaternario, 78
Carbono primario, 77
Carbono secundario, 77-78
Carbono terciario, 77-78
Carbono,
resonancia magnética nuclear del isótopo ^{13}C, 555-564
Carboxamidas. *Véase* Amidas
Carboxilación
fenol, 1018-1020, 1029
reactivos de Grignard, 820-821, 835
Carboxilatos
como nucleófilos, 332, 333, 342-343
deslocalización electrónica en, 46, 810
formación de micelas, 813
nomenclatura, 812
Carboxipeptidasa A, 1168-1169
Carboxipeptidasas, 1140
Carburo de calcio, 370
Carcinógeno, 444-445
benceno, 453
hidrocarburos policíclicos aromáticos, 454-455
Carga formal, 23-25, 52
β-Caroteno, 57, 739, 1098, 1111-1113
Carotenoides, 1111-1113, 1116
Carothers, Wallace H., 5, 878, 1218
Catálisis ácida de
adición nucleofílica a aldehídos y cetonas, 727-728, 753
apertura del anillo de epóxido, 689-690, 692-694, 704
deshidratación de alcoholes, 206-214, 225, 455, 646
esterificación, 648, 664, 824-827, 836
formación de éteres, 645, 647-648, 664, 682, 702
formación de glicósidos, 1057-1058
formación e hidrólisis de acetales, 731-734
hidratación de alquenos, 250-252, 275
hidratación de alquinos, 386-388, 392
hidrólisis de amidas, 874-876, 887
hidrólisis de ésteres, 850-853, 886
hidrólisis de nitrilos, 881, 887
sustitución nucleofílica en el acilo, 855-856, 1017
Catálisis por transferencia de fase, 934-935, 963
Catalizador de Wilkinson, 613-615

- Catalizador de Ziegler-Natta, 272-273, 418, 619-621
- Catalizador, 6. *Véase también* Catalizadores ácidos; Enzimas; Hidrogenación
- Catión bencilo, 447, 454, 576
- Catión cicloheptatrienilo, 465-466, 476, 576
- Catión ciclohexadienilo
  - intermediario en sustitución electrofílica aromática, 484-487, 488, 489, 490, 492, 495, 498-502, 505-506, 510, 515, 517, 988
- Catión ciclopropenilo, 468
- Catión metilo, 163-164
- Catión nitronio, 487-488
- Catión *ter*-Butilo
  - estabilidad, 163
  - intermediario en
    - alquilación de Friedel-Crafts de benceno, 491-493
    - deshidratación de alcohol *ter*-Butílico, 210
    - dimerización de 2-Metilpropeno, 271
    - hidratación de 2-Metilpropeno catalizada por ácidos, 251
    - polimerización de 2-Metilpropeno, 1234
    - reacción de alcohol *ter*-Butílico con bromuro de hidrógeno, 157, 159-161
    - sustitución nucleofílica, 343-346
  - mapa del potencial electrostático, 144
- Catión tropilio. *Véase* Catión cicloheptatrienilo
- Cationes acilo, 493-494
- Cationes alquenilo, 384
- Cech, Thomas, 1200
- Cefalexina, 874
- Cefalosporinas, 873
- Celobiosa, 1059-1060
- Celulosa, 1060, 1062-1063
- Cembreno, 1098
- Centro de asimetría. *Véase* Centro de quiralidad
- Centro de quiralidad, 290-291, 306-312, 318-319
  - azufre, 319
  - configuración absoluta, 296-298
  - en moléculas quirales, 290-291, 295-296, 306
  - formación, en reacciones químicas, 303-306, 312-317
  - fósforo, 319
  - y proyecciones de Fischer, 298-300, 307, 321, 1040-1042, 1072, 1130-1132
- Centro de simetría, 292
  - en meso-2,3-Butanodiol, 309
- Centro estereogénico. *Véase* Centro de quiralidad
- Centro quiral. *Véase* Centro de quiralidad
- Cera de abejas, 74, 83, 1091-1092
- Ceras, 1091-1092
- Cerebrósidos, 1117
- Cetales. *Véase* Acetales
  - acidez, 895-897
  - adición de Michael, 910-911
  - alquilación, 904-907, 914
  - β-Cetoácidos, descarboxilación, 832-833, 837, 903-906, 913
  - β-Cetoésteres
  - nomenclatura, 897
  - preparación por
    - acilación de cetonas, 902-903, 914
    - condensación de Claisen, 897-902, 914
    - reacción de Dieckmann, 900-901, 914
- Cetonas
  - a partir de nitrilos, 881-882, 887
  - acidez, 766-769
  - clasificación de los carbonos en, 766
  - desplazamientos químicos, ^{1}H y ^{13}C, 750-751
  - enolización, 776-783, 795
  - frecuencias de absorción en infrarrojo, 567, 569, 750
  - naturales, 719
  - nomenclatura, 715-716, 753
  - por descarboxilación de β-Cetoácidos, 903-904, 913
  - por hidratación de alquinos, 386-388, 392, 720
  - por oxidación de alcoholes secundarios, 652, 665, 720, 721
  - por ozonólisis de alquenos, 720
  - por síntesis con éster acetoacético, 904-907, 914
  - preparación, 719-720
  - propiedades físicas, 718
  - reacciones
    - acilación pasando por el enolato, 902-903, 914
    - aminación reductora, 942-943, 964
    - con ésteres de enolatos, 911
    - con derivados del amoniaco, 737
    - con reactivos de Grignard, 598, 602, 623, 723
    - con reactivos de organolitio, 598-599, 623, 637, 723
    - condensación aldólica, 772, 788, 794
    - espectroscopia, 750-752
    - estructura y enlaces, 716-718, 750-753
    - formación de acetales, 731-734, 754
    - formación de cianohidrinas, 727-731, 753
    - formación de enaminas, 740-741, 754
    - formación de iminas, 735-737, 754
    - halogenación, 781-786, 787
    - hidratación, 723-727, 753
    - oxidación de Baeyer-Villiger, 747-750, 756, 858
    - reacción de Wittig, 741-745, 754
    - reducción de Clemmensen, 496-497, 514, 723
    - reducción de Wolff-Kishner, 496-497, 723
    - reducción, 635, 638-641, 663, 723
- Cetosas, 1040, 1053-1054, 1072
- Chargaff, Erwin, 1190, 1191
- Chemical Abstracts, 75
- 2-Cianoacrilato de metilo, polimerización de, 1232-1233
- Cianoborohidruro de sodio, 943
- Cianohidrinas
  - hidrólisis, 822
  - naturales, 730-731
  - preparación, 727-729, 753, 880
  - y extensión de cadena de carbohidratos, 1067-1068, 1074
- Cianuro de ciclopentilo, 333
- Cianuro de hidrógeno
  - acidez y pK_a, 37, 40, 354, 790
  - adición a
    - aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 790
    - aldehídos y cetonas, 727-731, 753, 880
    - en síntesis de Kiliani-Fischer, 1067-1068, 1074
    - estructura de Lewis, 17
    - geometría, 32
    - y glicósidos cianogénicos, 730-731
- Cianuros de alquilo. *Véase* Nitrilos
- Cianuros de arilo. *Véase* Nitrilos
- Ciclación de Bergman, 995, 997
- Cicloadición, 419
  - tratamiento de orbitales moleculares, 423-425
- Cicloalcanos, 81-82, 116-130, 136-138
  - calores de combustión, 115 tabla
  - conformaciones, 116-130, 136-138
  - fuentes, 82-83
  - nomenclatura, 81-82
  - policíclicos, 130-134, 138
  - tensión angular, 115, 116-117
- Cicloalquenos, 193, 204-205
  - estereoisómeros, 204-205, 216
  - nomenclatura, 193
- Cicloalquinos, 372, 375
- Ciclobutadieno, 458-460, 474-475
- Ciclobutano
  - calor de combustión, 115
  - cloración, 178
  - conformaciones, 117
  - tensión angular, 115, 116
- Ciclodecano, 115, 183
- (*E*)- y (*Z*)-Ciclodeceno, 216
- Cicloheptatrieno, 466
- *trans*-Ciclohepteno, 204
- Ciclohexadienona y rearreglo fenólico, 1034
- Ciclohexano,
  - espectro de infrarrojo, 661
  - preparación, 250
  - reacciones,
    - con bromuro de hidrógeno, 155
    - deshidratación, 206
    - oxidación, 652
- Ciclohexano, 81, 83
  - análisis de conformación, 117-121, 137-138
  - ángulos de enlace, 117
  - calor de combustión, 115
  - derivados, 127-130, 137-138, 311
  - dibujo de la conformación de silla, 120
  - espectro de RMN de ^{1}H, 554-555
  - oxidación biológica, 748
- Ciclohexanona
  - afinación reductora, 964
  - cloración en α, 942
  - preparación, 652
  - reacción con
    - acetiluro de sodio, 599
    - bromuro de etilmagnesio, 723
    - isobutilamina, 735
    - metilentrifenilfosforano, 742
    - morfolina, 754
    - pirrolidina, 944
  - y etilenglicol, forma de acetal cíclico, 733
- Ciclohexeno
  - derivados, preparación por reacción de Diels-Alder, 418-425
  - preparación, 206, 215
  - reacciones
    - alquilación de benceno con, 493
    - con ácido sulfúrico, 250
    - con dibromocarbeno, 609
    - con *N*-Bromosuccinimida, 407
    - epoxidación, 694
    - estereoisómero *trans*, 204
    - hidroxilación, 644, 694
- Ciclohexilamina, 922
  - aminación reductora por, 964
  - basicidad, 926-927
  - preparación, 942
- Ciclononino, 372
- 1,3-Ciclooctadieno, espectro de UV-visible, 570
- Ciclooctano, 115
- Ciclooctatetraeno, 458-460, 461-462, 474-475
  - dianión, 468
- Ciclooctenο,
  - adición de cloro a, 260
  - epoxidación, 265
  - estereoisómero trans, 204
- Ciclooctino, 372
- Ciclooxigenasa, 1093-1095
- 1,3-Ciclopentadieno
  - acidez, 467-468

reacción con cloruro de hidrógeno, 414-415
reacciones de Diels-Alder, 421
Ciclopentano, 83
calor de combustión, 115
conformaciones, 117, 137
Ciclopentanol
éster nitrato, 664
preparación, 638
reacción con tribromuro de fósforo, 169
Ciclopentanona
contenido de enol, 795
enamina, 740
hidrogenación, 638
intercambio hidrógeno-deuterio en, 786-787
oxidación de Baeyer-Villiger, 759
reacción con cloruro de metilmagnesio, 598
Ciclopenteno,
adición de bromo a, 260
halohidrinas, 263-264
Ciclopentilmetanol, 636, 646
Ciclopropano(s), 81
calor de combustión, 115
cis- y *trans*-1,2-Dimetil-, 126-127
1,1-Dihalo-, 609
estructura, 116
preparación, 606-608, 622
tensión angular y enlace, 115, 116
tensión de torsión, 116
Ciclopropeno, 204
Ciclopropil-litio, 623
Cicutoxina, 371
Cimetidina, 470
Cinamaldehído, 197
Cinamato de etilo, 857
CIP. *Véase* Cahn-Ingold-Prelog Cis y trans, descriptores de estereoquímica, 126, 138, 194-195, 224
Círculo de Frost, 461, 463
L-Cisteína, 1126, 1129, 1133
formación de disulfuro, 1147-1148, 1151-1152, 1166
mapa del potencial electrostático, 1128
Citidina, 1184
Citosina, 1182, 1190, 1191
Citral, 719, 1098
Citronelal, 1104
Claisen, Ludwig, 897
Clatrato, 68
Cloración. *Véase también* Cloro
electrofílica
acetofenona, 514
aldehídos y cetonas, 781-786, 787, 795
benceno, 485
cloruro de benzoílo, 508
2-Metilacetanilida, 949
radicales libres
alcanos, 169, 175-181, 183, 304
etano, 178
metano, 169-170, 175-177
propeno, 406-407
tolueno, 449-451
Cloral, 725
Cloro. *Véase también* Cloración
alquenos, 260
dienos conjugados, 417
propino, 388
oxidación de alcoholes con, 654
2-Cloro-1,2,5-trinitrobenceno, 984
1-Cloro-2,4-dinitrobenceno, sustitución nucleofílica en, 984
1-Cloro-2-metilpropano, 180. *Véase también* Cloruro de isobutilo
Clorobenceno
conversión a fenol, 983, 993, 1012
energía de enlace carbono-cloro, 980
espectro de masas, 575
momento dipolar, 981
nitración, 509
sustitución nucleofílica aromática en, 983-984, 990, 993
2-Clorobutano, 178-179
1-Clorobutano, 178-179
Clorociclobutano, 178
Clorociclohexano. *Véase también* Cloruro de ciclohexilo momento dipolar, 981
Clorocromato de piridinio (PCC), 652, 665, 720
Cloroetano, 178, 980. *Véase también* Cloruro de etilo
Clorofluorocarbonos (CFC), 170
Cloroformo, 153. *Véase también* Triclorometano
biosíntesis, 787
desplazamiento químico de ^{1}H, 537
espectro de resonancia magnética nuclear de ^{1}H, 536
Cloroformo-D, disolvente para espectroscopia de RMN, 536
Clorohidrina. *Véase* Halohidrinas
Clorometano, 169-170. *Véase también* Cloruro de metilo
biosíntesis, 787
mapa del potencial electrostático, 150
momento dipolar, 150
punto de ebullición, 153
p-Cloronitrobenceno, sustitución nucleofílica en, 983-985
mapa del potencial electrostático, 978
1-Cloropentano, ^{1}H y ^{13}C NMR, 556, 558
Clorotetraciclina, 982
Cloruro de acetilo, 844, 846
mapa del potencial electrostático, 842
reacciones,
absorción UV, 884
con alcohol *ter*-Butílico, 664
con arilaminas, 948
con fenol, 1016
Cloruro de aluminio
catalizador para el rearreglo de Fries, 1018
catalizador para la reacción de Friedel-Crafts, 485, 491-496, 518, 720
Cloruro de bencenodiazonio, 952, 1016
Cloruro de bencilo
preparación, 450
reacción con
dimetilcuprato de litio, 624
magnesio, 622
N-Potasioftalimida, 938
sustitución nucleofílica en, 683, 794, 822, 853
Cloruro de benzal, 450
Cloruro de benzoílo, 508, 851, 852
Cloruro de ciclobutilo, 178
Cloruro de ciclodecilo, 183
Cloruro de ciclohexilo. *Véase también* Clorociclohexano
eliminación β, 215
reactivo de Grignard a partir de, 593, 598
Cloruro de etilo, 178. *Véase también* Cloroetano
Cloruro de hidrógeno
adición a
alquenos, 238, 241, 244-245, 275
alquinos, 386
dienos conjugados, 414-415, 427
mapa del potencial electrostático, 240
pK_a, 39. 42
reacción con alcoholes, 154-162, 183, 359
Cloruro de isobutilo, 180, 492
Cloruro de isopropilo, espectro de RMN de ^{1}H, 549-550
Cloruro de metilo, 231
Cloruro de metileno. *Véase también* Diclorometano
desplazamiento químico de ^{1}H, 537
Cloruro de metilo, 153. *Véase también* Clorometano
desplazamiento químico de ^{1}H, 537
Cloruro de metiltrioctilamonio, 934
Cloruro de *n*-Butilo. *Véase* 1-Clorobutano
Cloruro de neomentilo, 231
Cloruro de *p*-Toluensulfonilo, reacción con alcoholes, 355, 361, 646
Cloruro de *sec*-Butilo. *Véase* 2-Clorobutano
Cloruro de *ter*-Butilo. *Véase también* 2-Cloro-2-metilpropano por cloración de 2-Metilpropano, 180
en reacción de Friedel-Crafts, 485, 491-493
preparación a partir de alcohol *ter*-Butílico, 155, 156-162
reacción con litio, 592
solvólisis, 350, 351, 402
Cloruro de tionilo, 24-25
reacciones
ácidos carboxílicos, 495, 823, 850
con alcoholes, 168, 183, 646
Cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio. *Véase* Catalizador de Wilkinson
Cloruro de vinilideno, 1220
Cloruro de vinilmagnesio, 593
Cloruro de vinilo, 54, 193, 200, 273, 274, 593, 1218
Cloruros de ácidos carboxílicos. *Véase* Cloruros de acilo
Cloruros de acilo
distancia de enlace carbono-cloro, 847
frecuencia de absorción infrarroja, 567, 883
nomenclatura, 844
preparación, 495, 823, 850
reacciones, 850-853, 885-887
acilación de Friedel-Crafts, 493-497, 518, 1016
con ácidos carboxílicos, 851
con agua, 851, 852
con amoniaco y aminas, 851, 872, 885, 944, 948
con los alcoholes, 649-650, 664, 851, 858
fenoles, 1017
resonancia en, 847
Cocaína, 932
Código genético, 1199
Códigos de reciclado, 1224
Codón, 1199-1200, 1201, 1211
Coenzimas, 1168-1170, 1174. *Véase también* Vitamina
acetilcoenzima A, 1082-1083, 1103
coenzima B_{12}, 612-613
coenzima B_6, 738
coenzima Q. *Véase* Ubiquinona
hem, 1170
NAD, NAD+, NADH, NADPH. *Véase* Dinucleótido de nicotinamida y adenina
Cofactor, 1168
Colesterol, 1105-1109, 1115
biosíntesis, 1105-1108
7-dehidro, 1109-1110
Colina, 1082, 1090
Collins, Francis S., 1206
Colorante rojo # 40, 959
Colorantes azoicos, 957-959
Colorantes FD&C (Rojo # 40, Amarillo # 5 y Amarillo #6), 959
Colorantes, 957-959
Combustión de alcanos, 86-88, 100. *Véase también* Calor de combustión

Complejo activado, 111. *Véase también* Estado de transición
Complejo de Meisenheimer, 1001
Complejos de ion metálico y éteres, 679-682
Compuestos aromáticos y aromaticidad, 61-62, 432-481; *Véase también* Arenos; Sustitución electrofílica aromática; compuestos individuales, por ejemplo Anilina, Benceno, etc.
  anulenos, 463-465, 475-476
  benceno, 434-441
  corriente de anillo, 539-542
  heterocíclicos, 469-472, 476
  iónicos, 465-468, 476
  nomenclatura, 441-443, 473
  policíclicos, 443-445, 473
  propiedades físicas, 446, 473
  reacciones
    reactividad de la cadena lateral, 449-457, 475 tabla
    reducción de Birch, 447-449, 474
    sustitución electrofílica aromática, 482-527
  regla de Hückel, 460-468, 470-472, 474-475
Compuestos de organocobre. *Véase* Diorganocupratos de litio
Compuestos de organomagnesio. *Véase* Reactivos de Grignard
Compuestos de organozinc, 606-608, 622
Compuestos espiro, 131-132, 138
Compuestos heterocíclicos. *Véase también* Furano; Purina(s); Piridina; Pirimidina(s); Pirrol
  alifáticos, 134-135, 138, 676
  aminas, 930-931
  aromáticos, 469-472, 476, 1129-1134
  sustitución electrofílica aromática en, 515-516
  sustitución nucleofílica aromática en, 989
Compuestos isoprenoides. *Véase* Terpenos
Compuestos orgánicos orto (*o*)-Disustituidos, 441-442
Compuestos orgánicos para (*p*)-Disustituidos, 441-442
Compuestos organometálicos con metal de transición, 610-613, 625
Compuestos organometálicos, 588-631. *Véase* Reactivos de Grignard; Diorganocupratos de litio; Reactivos de organolitio; Compuestos de organozinc
Concentración crítica de micelas, 813
Condensación, 645
  aldólica, 769-775, 794
  Claisen, 897-900, 914
  Claisen-Schmidt, 775, 794
  esterificación de Fischer, 648-650, 664, 824-827, 836, 858
  formación de éteres, 645, 647-648, 664, 682, 702
  polímeros de, 878-879, 1219, 1220-1221
Condensación aldólica, 769-775, 794
  intramolecular, 772, 792, 794
  mixta, 774-775, 794
  retro, 1069
Condensación Claisen-Schmidt, 775, 794
Condensación de Claisen, 897-900, 914
  intramolecular. *Véase* Reacción de Dieckmann
  mixta, 901-902, 914
Condensación de fragmentos en síntesis de péptidos, 1160
Conectividad, 20, 51. *Véase también* Constitución
Configuración,
  absoluta y relativa, 295-296, 320-321
  aldosas, 1044
  α y β, 1047, 1183
  alquenos,
    cis y *trans*, 196-197, 204-205, 224
    E y Z, 197-199, 204-205, 224
  cicloalcanos disustituidos, *cis* y *trans*, 126-128, 138
  sistemas de notación
    cis y *trans*, 126
    D-l, 1040-1045, 1072
    eritro y treo, 307
    R-*S*, 296-298, 321
  y proyecciones de Fischer, 298-300, 321
Configuración absoluta, 295-298, 320-321
Configuración electrónica, 10-12, 65
  e hibridación orbital, 67-69, 92, 95
Configuración electrónica de gas noble, 12
Configuración relativa, 295
Conformación anti, 109
  alcanos, 111, 114, 136
  éteres, 677
  meso-2,3-Butanodiol, 308-309
  péptidos y proteínas, 1145
  reacciones E2, 219-220, 227
Conformación de bote del ciclohexano, 117-119, 137
Conformación de ciclohexano de bote torcido, 118-119, 137
Conformación de media silla, 121
Conformación de sobre, 117, 137
Conformación en silla
  ciclohexano y derivados, 117-126, 127-130, 137, 554-555
  formas piranosa de carbohidratos, 1050-1052
  piperidina, 134
  tetrahidropirano, 677
Conformación escalonada, 108-110, 127
Conformación oblicua, 109
  butano, 111, 136
Conformación *s*-cis, 423-424
Conformación *s*-trans, 411-412
Conformación(es), 107
  alcanos
    alcanos superiores, 114, 136
    butano, 111-113, 136
    etano, 108-111, 135
  1,3-Butadieno, 411-412, 427
  cicloalcanos, 116-130, 136-138
    anillos medianos y grandes, 130
    ciclobutano, 116, 136
    ciclohexano y sus derivados, 117-126, 127-130, 137-138, 311, 554-555
    ciclopentano, 117, 137
  compuestos heterocíclicos, 134-135, 677
  eclipsada, 108, 109, 135
  escalonada, 108-110, 135
  éteres, 677
  formas piranosa de carbohidratos, 1050-1052
  péptidos y proteínas, 1144-1145, 1163-1164
  peróxido de hidrógeno, 107
    y espectroscopia de resonancia magnética nuclear, 554-555
  quiral, 311
  s-cis y *s*-trans, 411-412, 426
Conformaciones de alcanos en zigzag, 114
Conformaciones eclipsadas, 108-110, 114, 135
  y proyecciones de Fischer, 307, 309
Confórmero, 110. *Véase también* Conformación(es)
Coniína, 932
Conjugación en
  aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 788-789
  alquilbencenos, 456-457
  carbocationes bencílicos, 454
  dienos, 408-412, 570-572. *Véase también* Dienos, conjugados
  radicales libres bencílicos, 449-450
  sistemas alílicos, 401-408, 414-417, 426
  energía de, 409-410
Constante de acoplamiento (J), 548, 550, 552
  dependencia del ángulo diedro, 588
Constante de ionización. *Véase* Constantes de disociación de ácidos
Constante de Planck, 530
Constante de velocidad, 166
Constante dieléctrica
  diversos solventes, 351 tabla
  y velocidad de sustitución nucleofílica, 350-352, 360
Constantes de disociación ácidos, K_a y pK_a, 37, 38, 39-40 tabla, 53, 364, 373, 375-376, 595, 766-769, 811-812, 814, 818, 926-931, 1010. *Véase también* Acidez
Constantes de equilibrio. *Véase también* Constantes de disociación ácidas,
  enolización, 778, 795
  hidratación de aldehídos y cetonas, 724 tabla
  relación con DG°, 125
Constitución, 20
Control cinético, 416-417
  O-Acilación de fenoles, 1018
  adición
    a aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 790
    a dienos conjugados, 416-417
Control termodinámico
  adición a aldehídos y cetonas no saturados en α,β, 789-790
  adición de bromuro de hidrógeno a 1,3-Butadieno, 416
  formación de glicósido, 1058
  reacción de Kolbe-Schmitt, 1018-1020
  rearreglo de Fries, 1018
Copolímero, 418, 1220, 1232, 1238-1240
  aleatorio, 1239
  bloque, 1239
  injerto, 1239-1240
Coque, 370
Corey, Elias J., 616, 905
Corey, Robert B., 1163
Corticosteroides (cortisol y cortisona), 1110, 1115
COSY. *Véase* Espectroscopia correlacionada
Couper, Archibald S., 4
COX-1 y COX-2. *Véase* Ciclooxigenasa
Crafts, James M., 491
Craqueo en la refinación del petróleo, 84
m-Cresol, 1006
  acidez, 1010
  espectro de RMN de 13C, 559-560, 1026-1027
o-Cresol, 1015
p-Cresol, 1015
  acidez, 1010
  carboxilación, 1020
  espectro de infrarrojo, 1026
  espectro de RMN de ^{1}H, 1026-1027
  nitración, 1015
  preparación, 1012
Crick, Francis H. C., 1191-1193, 1196
Crisoidina, 957
Cristalitos, 1222-1223
Cristalografía y estructura de rayos X
  ácidos nucleicos, 1191, 1193
  carbohidratos, 1050, 1052, 1063
  vitamina B_{12}, 612-613
Cristóbal Colón, 418
Crocetina, 1113

Crocina, 1113
Cromatografía, 577-578
Cromatografía de gases (CG), 577-578
Cromóforo, 572
Cuanto, 530
Cubano, 142
Cumeno, 274, 1012, 1034. *Véase también* Isopropilbenceno
Cupratos. *Véase* Diorganocupratos de litio
Curl, Robert F., 445

Dacrón, 879
Darwin, Charles, 1190
L-Daunosamina, 1055
DCCI- *Véase* N,N′-Diciclohexilcarbodiimida
DDT (diclorodifeniltricloroetano), 1002
De Broglie, Louis, 10
Debye, Peter J. W., 19
cis y *trans*-Decalina, 133
Decano, 74
espectro de masas, 575-576
1-Decanol, 255-256, 720
1-Deceno,
hidroboración-oxidación, 255-256, 636
hidroxilación, 644
Degradación de Edman, 1152-1154
1,2-Dehidrobenceno. *Véase o*-Bencino
1,3-Dehidrobenceno. *Véase m*-Bencino
1,4-Dehidrobenceno. *Véase p*-Bencino
Dendrobine, 933
Dendrolasina, 1116
Densidad de espín, 171
en el radical alilo, 405
en el radical bencilo, 450
en el radical metilo, 171
DEPT. 561, 562, 581
Derivados de ácidos carboxílicos, 842-895. *Véase también* Cloruros de acilo; Amidas; Anhídridos de ácidos carboxílicos; Ésteres; Nitrilos
análisis espectroscópico, 883-884
estructura y enlace, 846-849
nomenclatura, 844-845
reactividad relativa, 846 tabla
Desacoplamiento
en RMN de ^{13}C, 560-561
protones de alcohol en RMN de ^{1}H, 553, 581
Desacoplamiento fuera de resonancia, 561
Desaminación, 972, 956-957, 968
Descarboxilación
derivados del ácido malónico, 830-833, 837, 907, 908, 914, 1136-1137
α-aminoácidos, 1138-1140
β-cetoácidos, 832-833, 837, 903-904, 913
Desdoblamiento espín-espín,
en RMN de ^{19}F, 585
en RMN de ^{1}H, 580-581, 585-586
regla de n + 1, 546, 552
Deshidratación,
dienos, 414, 427
en condensación aldólica, 771, 773, 775
en preparación de
alquenos a partir de alcoholes, 205-214, 225-226, 414, 455, 646
nitrilos a partir de aminas, 879
Deshidrogenación
biológica, 206
butano, 413-414
etano, 194, 205
etilbenceno, 455, 493
etileno, 370
propano, 194, 205
Deshidrohalogenación. *Véase también* Reacciones de eliminación
2-Bromo-2-metilbutano, 215, 222
5-Bromononano, 216
bromociclodecano, 216
bromuro de *cis*- y *trans*-4-*ter*-Butilciclohexilo, 219-220
1-Cloro-1-metilciclohexano, 226
1-Clorooctadecano, 215
cloruro de ciclohexilo, 215
cloruro de mentilo y neomentilo, 231
dihalogenuros, 379-380, 390
en la preparación de
alquenilbencenos, 455
alquenos, 215-223, 226-227
alquinos, 379-380, 390
dienos, 414
halogenuros de alquilo, 214-223, 226-227, 455
Deslocalización de electrones,
aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 788-789
carbocationes, 163-165
carbocationes alílicos, 400-402, 414-417
carbocationes bencílicos, 454
derivados de ácidos carboxílicos, 847-848
dienos conjugados, 409-412
enolatos, 766-768, 896-897, 904, 907, 913
ion nitrato, 45
iones carboxilato, 46, 809-810, 848
radicales alílicos, 405-406
radicales bencílicos, 449-450
y resonancia, 25-29, 45, 52
Desoxiazúcares, 1054-1055, 1073
2-Desoxi-D-ribosa, 1054, 1075, 1183-1184, 1210
Desplazamiento de hidruro
adición electrofílica a alquenos, 244-245
alquilación de Friedel-Crafts, 492, 519
biosíntesis del colesterol, 1107
deshidratación de alcoholes, 213-214
en reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno, 359
en reacciones S_N1, 349-350
Desplazamiento químico
carbono, 503, 559, 581
equivalencia y prueba de reemplazo para, 543-545
escala (δ), 535-536
protónico, 535-545, 553, 554-555, 580
tablas, 538 (^{1}H), 557 (^{13}C)
Detergentes, 814
Dextrógiro, 294
Diacetileno, 370
Diagramas de caballete, 108-109
Diagramas de desdoblamiento
cuarteto, 547
doblete de dobletes, 550-552
triplete, 548-549
Diagramas de esqueletos de carbono, 23. *Véase también* Fórmulas de línea por enlace
Dialquilcupratos de litio. *Véase* Diorganocupratos de litio
Dianabol, 1112
Diasterómeros, 306-317, 320, 321
formación, 312-314
Diborano, 256. *Véase también* Hidroboración-oxidación
Dibromocarbeno, 608-610
1,2-Dibromociclopropano, estereoisómeros, 118
Dibromoíndigo, 982
1,2-Dibromometano, 261
Dibromuro de etileno. *Véase* 1,2-Dibromoetano
1,3-Dicetonas
acidez, 767-768
alquilación, 776, 792, 794
enolización, 780
preparación, 903
Dicetonas, condensación aldólica intramolecular, 772, 792, 794
N,N′-Diciclohexilcarbodiimida, en la preparación de
ésteres, 1160
péptidos, 1158-1159, 1161-1162, 1174
Diclorocarbeno, 608, 609
Diclorociclohexano, isómeros, 311
Diclorodifeniltricloroetano. *Véase* DDT
(*E*)-1,2-Dicloroeteno, plano de simetría en, 292
Diclorometano, 33, 153, 169-170
Dicromato de piridinio (PDC), 652, 665, 719-720
Dicromato de potasio. *Véase también* Ácido crómico
oxidación de alcoholes, 652, 653
oxidación de aldehídos, 747, 820
Dicromato de sodio. *Véase* Oxidación con ácido crómico; Dicromato de potasio
oxidación de alcoholes, 652, 665
oxidación de alquilbencenos, 451-453, 475, 514
2′,3′-Didesoxiinosina, 1203
Diels, Otto, 418-419
Dieno acumulado. *Véase* Aleno(s), Dienos
Dieno aislado, 408, 426
Dienófilos, 419-421, 994
Dienos. *Véase también* Alcadienos
acumulados, 408, 412-413
aislados, 408, 414
calores de hidrogenación, 409-410, 438-439
conjugados, 399, 408-412, 570-572
adición 1,2 y 1,4 a, 414-417, 427
conformaciones, 411-412, 426
deslocalización electrónica en, 409-412
energía de resonancia, 410
polímeros, 418
preparación, 413-414, 427
reacciones de adición electrofílica, 414-417, 427
reacciones de Diels-Alder, 418-425, 427
estabilidad de diversas clases, 409-412, 426
Dietilamina
basicidad, 927
espectro de infrarrojo, 960
Difenilamina, basicidad, 929
Difenilmetano, acidez, 629
5′-Difosfato de adenosina, 1185
Diglima, 256, 646
Dihaloalcanos
alquinos a partir de, 379-380, 390
geminales, 379-380, 390
reacción con malonato de dietilo, 908
vecinales, 260, 379-380, 390
Dihalogenuros geminales,
en la preparación de alquinos, 379-380, 390
por adición de halogenuro de hidrógeno a alquinos, 385, 392
Dihalogenuros vecinales. *Véase* Dihaloalcanos, vecinales
1,3-Dihidroxiacetona, 1075
fosfato, 1069
l-3,4-Dihidroxifenilalanina, 1141
síntesis enantioselectiva, 615
Diisopropilamida de litio (LDA), 769, 775, 776, 896, 911-912
Dímero y dimerización, 270
Dimetilamina
nitrosación, 949
pK_a del ácido conjugado, 40
reacción con ésteres, 868

3,3-Dimetil-2-butanol
deshidratación y rearreglo, 211-213
2,3-Dimetil-1-buteno, 210, 211-213
2,3-Dimetil-2-buteno, 210, 211-213
calor de hidrogenación, 236
3,3-Dimetil-1-buteno, 212
cis- y *trans*-1,2-Dimetilciclohexano, 127, 128-129
cis- y *trans*-1,3-Dimetilciclohexano, 127, 129, 138
cis- y *trans*-1,4-Dimetilciclohexano, 127-129
cis- y *trans-* 1,2-Dimetilciclopropano, 124, 126
Dimetilcuprato de litio. *Véase* Diorganocupratos de litio
N,N-Dimetilformamida, 352, 938
2,2-Dimetilpropano, 85
desplazamientos químicos (^{1}H y ^{13}C), 558
1,2-Dimetoxietano, 676
2,4-Dinitrofenilhidrazina, 737
Dinucleótido de nicotinamida y adenina
coenzima en,
biosíntesis de ácidos grasos, 1088-1089
epoxidación de alquenos, 695
formación de acetilcoenzima A, 1082
oxidación de alcoholes, 655-656
reducción de ácido pirúvico, 746
estructura, 655
Dioles
acetales cíclicos a partir de, 733, 734
éteres cíclicos a partir de, 647
geminales, 723-727
nomenclatura, 643-644
poliésteres a partir de, 879
preparación, 643-645
ruptura oxidativa, 657, 665
vecinales. *Véase* Dioles vecinales
Dioles geminales. *Véase* Dioles
Dioles vecinales, 643-644
acetales cíclicos a partir de, 733, 734
preparación, 643-645
reacción con ácido periódico, 657, 665
Diorganocupratos de litio
adición conjugada a α,β-Insaturadas, 792-793, 796
preparación, 604-605, 622
reacciones con halogenuros de alquenilo, alquilo y arilo, 605-606, 624
Dioxano, 676
Dióxido de carbono
en biosíntesis de ácidos grasos y terpenos, 1087
en la reacción de Kolbe-Schmitt, 1043-1044, 1029
reacción con acetilcoenzima A, 1083
reacción con reactivos de Grignard, 820-821, 835
RPECV y geometría molecular, 31
y ácido carbónico, 817-818
Dioxina, 1022
Disacáridos, 1040, 1059-1060, 1073. *Véase también* Celobiosa; Lactosa; Maltosa; Sacarosa
Disolventes apróticos, 352, 938
Disolventes polares, 334, 350
Disolventes próticos, 352
Disparlure, 265, 687
Distancias de enlace
acetato de amonio, 810
acetileno, 94, 372-373
ácido acético, 810
ácido fórmico, 807-808
aleno, 412
benceno, 436
1,3-Butadieno, 411
carbono-cloro, 847
ciclobutadieno, 460
ciclooctatetraeno, 460
cloruro de etilo, 980
enol de 2,4-Pentanodiona, 780
etano, 67, 373
éter dimetílico, 677
etileno, 92, 195, 373
fenol, 1007
halogenuros de alquilo, 149
halogenuros de vinilo, 980
metano, 67
metanol, 149
metilamina, 924
óxido de etileno, 677
propeno, 195, 373
propino, 373
y tensión, 113, 135
Disulfuros
ácido lipoico, 134-135, 660
glutatión, 660
oxitocina, 1146-1148
preparación, 660
α-Queratina, 1164, 1166
y estructura de la proteína, 1167
Diterpenos, 1096
Diyodometano, 606
DMF. *Véase* N, *N*-Dimetilformamida
Doble hélice, 1191-1194, 1211. *Véase también* Ácido desoxirribonucleico
Dodecano, 74
cloración fotoquímica, 189
1-Dodeceno, epoxidación, 265
1-Dodecilsulfato de sodio (SDS), 843, 1136
L-Dopa. *Véase* L-3,4-Dihidroxifenilalanina,
Dopamina, 1141

E (prefijo estereoquímico), 197-199, 224
Ectocarpeno, 326
Ecuación de Henderson-Hasselbalch, 814, 926
Ecuación de onda, 10
Ecuación de Schrödinger. *Véase* Ecuación de onda
Edman, Pehr, 1152
Edulcorantes artificiales, 1061
Efecto anomérico, 1053
Efecto de campo, 815-817
Efecto hidrofóbico, 86, 1166
Efecto inductivo, 45, 53, 164-165
grupo trifluorometilo, 44, 501, 725
grupos alquilo en
aldehídos y cetonas, 718, 724-725
alquenos, 199-202, 224
alquinos, 381
carbocationes, 164-165, 185, 346-347
y acidez, 43-45, 809, 814-817
Efecto isotópico del deuterio, 220-221, 227, 487, 653
Efecto peróxido, 246
Efectos del disolvente, y velocidad de sustitución nucleofílica, 350-352, 360
Efectos del sustituyente sobre, 45, 814-817
acetoacetato de etilo, 40, 899, 904
ácidos benzoicos sustituidos, 816
ácidos dicarboxílicos, 817
agua, 40, 376, 595
β-Cetoésteres, 895-897, 904, 913
1,3,5-Cicloheptatrieno, 468
1,3-Cicloheptadieno, 40, 467
compuestos representativos, 39-40, tabla, 595, tabla, 757, tabla
β-Dicetonas, 767-768
diisopropilamina, 40, 896
efectos estructurales sobre, 42-46
ésteres, 895, 896
etano, 40, 373, 595
etanol, 40, 595, 809-810
etileno, 40, 373, 595
fenoles, 1009-1011, 1028
fluoruro de hidrógeno, 39, 375
hidrocarburos, 375, 376-377, 595 tabla
malonato de dietilo, 40, 907
metano, 40, 374-375, 595
relaciones cuantitativas, 810-811
tioles, 658-659, 790
Efectos del sustituyente. *Véase también* Efecto de campo; Efecto inductivo; Efectos estéricos sobre la acidez
ácidos carboxílicos, 814-817
adición de bromo a alquenos, 263
eliminación unimolecular, 267-268
epoxidación, 266
fenoles, 1010-1011
hidratación catalizada por ácidos, 251-252
sobre el equilibrio, hidratación de aldehídos y cetonas, 724-727
sobre la basicidad de las aminas, 926-931
sustitución nucleofílica aromática, 983-988
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), 339-341, 360
sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1), 165-167, 343-347, 360, 402-403, 454
sobre la estabilidad
aldehídos y cetonas, 718
alquenos, 200-204, 224-225
carbocationes, 163-167, 184, 402-403, 453-455
enlaces triples carbono-carbono, 381
radicales libres, 170-175, 185, 477, 449
sobre la velocidad y la regioselectividad en la sustitución electrofílica aromática, 497-517, 988
Efectos electrónicos, 202
Efectos estereoelectrónicos
eliminación bimolecular, 219-220, 226-227
sustitución nucleofílica, 338
Efectos estéricos, 111-113
derivados del ciclohexano, 122
eliminación de Hofmann, 946-947
hidratación de aldehídos y cetonas, 724-727
hidroboración de alquenos, 257
hidrogenación de α-Pineno, 237-238
reducción con borohidruro de sodio, 745-746
sustitución electrofílica aromática, 511
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), 339-341, 360
y estabilidad de alquenos isoméricos, 200-205, 225, 236
y estereoselectividad, 314, 745-746
Efectos isotópicos, 220-221, 227, 487, 653
Efedrina, 5
Eigen, Manfred, 158
Eje de quiralidad, 413, 615-616
Eje estereogénico. *Véase* Eje de quiralidad
Eje quiral. *Véase* Eje de quiralidad
Elastómero, 418, 1219, 1226
Electrófilo 50, 160. *Véase también* Reacciones de adición; Sustitución electrofílica aromática
Electroforesis
aminoácidos, 1135-1136
y secuenciación de ácidos nucleicos,1204
Electroforesis en gel. *Véase* Electroforesis
Electronegatividad, 17, 51
elementos seleccionados, 18 tabla, 591
relación con el carácter s en el carbono, 373
y desplazamiento químico, 536-537, 558

y enlaces covalentes polares, 17-19
y fuerza ácida, 42-45, 53
Electrones
excitación, 570-572
números cuánticos, 10
propiedades ondulatorias, 10, 62
protección nuclear por, 535, 536-537
valencia, 12
Electrones de valencia, 12
y estructuras de Lewis, 15-17, 20-22. 23-25
Electropositivo, 17
Elementos de insaturación, 593. *Véase* Índice de deficiencia de hidrógeno
Eliminación de Hofmann, 945-947, 965
Elucidación de la estructura orgánica, 565
Emulsina, 1059
Enaminas, preparación, 740-741, 754
Enantiómeros de carvona, 301
Enantiómeros de catequina, 1013-1014
Enantiómeros, 288-289, 320
bromoclorofluorometano, 288, 299
2-Butanol, 295-296
conformacional, 311
formación, 303-306
notación de la configuración
D-l, 1040-1042
R-S, 296-298
propiedades físicas, 300-301
rotaciones ópticas, 293-294
y proyecciones de Fischer, 298-300, 321, 1042
Enantiotópico, 304, 545
Encefalinas, 1146-1147
Endergónica, 254, 1187
Endorfinas, 1146
Energía de activación, 111
en reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno, 158, 160, 161-162, 165-167
para inversión piramidal, 319
para rotación en torno al enlace doble, 197
y estabilidad de carbocationes, 165-167, 346-347
y rotación del enlace sencillo, 111, 411-412
y temperatura, 111
Energía de deslocalización, 410. *Véase también* Energía de resonancia
Energía de disociación de enlace, 14, 172-175, 177
acetileno, 373
benceno, 980
etano, 172, 173, 373, 980
etileno, 195, 373, 980
halogenuros de arilo, 980
halogenuros de etilo, 980
halogenuros de vinilo, 980
2-Metilpropano,174, 449
peróxidos, 246
propano, 172-173
propeno, 405-406, 449
tabla, 173
y halogenación del metano, 177
Energía de Gibbs. *Véase* Energía libre
Energía de ionización, 13
Energía de resonancia
antraceno, 444
[18]Anuleno, 464
benceno, 437-439, 473
ciclooctatetraeno, 460
dienos conjugados, 409-410
fenantreno, 444
1,3,5-Hexatrieno, 439
naftaleno, 444
Energía libre, 253
y bioenergética, 1187-1188
y constante de equilibrio, 125, 254, 809, 816
Energía potencial, 87
diagramas, 158-162
adición de bromuro de hidrógeno a 1,3-Butadieno, 417
alcanos ramificados comparados con no ramificados, 88
conformaciones de 1,3-Butadieno, 411-412
conformaciones de butano, 112
conformaciones de ciclohexano, 121
conformaciones de etano, 110
eliminación bimolecular (E2), 218
formación de carbocationes, 159
hidratación de aldehídos y cetonas, 727
reacción de alcohol *ter*-Butílico con cloruro de hidrógeno, 162
rearreglo de carbocationes, 213
sustitución electrofílica aromática, 486, 500, 502
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), 337
sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1), 166, 345
transferencia de protones, 158
y calor de combustión, 87-88, 126, 201
y calor de hidrogenación, 235
y la regla de Markovnikov, 242
Energía, unidades, 13
Enfermedad PKU. *Véase* Fenilcetonuria
Enlace
acetileno, 16, 94-95, 100, 372-374, 389
ácidos carboxílicos, 807-808
alcoholes, 149-150
aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 788-789
aldehídos y cetonas, 716-718, 752-753
aleno, 412-413
alquenos, 91-93, 100, 194-195, 224
alquinos, 372-374, 389
aminas, 924-925
benceno, 436-437, 440-441, 461-462
bencino, 991-992
carbocationes, 163-165
catión alilo, 401
derivados de ácidos carboxílicos, 846-849
dienos conjugados, 410-412
etano, 70, 97
éteres y epóxidos, 677
etileno, 16, 91-93, 100, 194-195
fenoles, 1007-1008
formaldehído, 17, 716
halogenuros de alquilo, 149-150
halogenuros de arilo, 979-980
hidrógeno, 14, 62-67
metano, 15, 67-69
modelos, comparación, 66, 95-96, 100
radicales libres, 170-172
Enlace covalente, 14-16, 51
Enlace de par compartido de electrones. *Véase* Enlace covalente
Enlace doble, 16-17, 91-93, 100, 194-195
Enlace peptídico, 1123, 1144
geometría, 1145
preparación, 1158-1162
Enlace sigma, 64
Enlace triple, 16, 93-95, 100, 369, 372-374. *Véase también* Enlaces
en el bencino, 991-992
Enlaces
acetileno, 94-95, 100, 372-374
axial y ecuatorial, 118-121, 137
carbono-metal, 589-591
con tres centros y dos electrones, 257
covalente polar, 17-19
covalente, 14-16
doble, 16-17, 195, 224
etileno, 93-95, 100, 194-195, 224
flexionados, en el ciclopropano, 116
iónico, 12-14
metano y alcanos, 66-69, 70
momentos dipolares, 19 tabla
parcial, 158
π
acetileno, 94-95, 100, 372-373
etileno, 91-93, 100, 194-195, 224
formaldehído, 716
puentes de hidrógeno, 151-152, 153-154, 678-679
triple, 16, 372-373
Enlaces axiales en el ciclohexano, 118-121, 137
Enlaces covalentes polares. *Véase* Enlaces, covalentes polares
Enlaces ecuatoriales en el ciclohexano, 118-121, 137
Enlaces iónicos, 12-14, 51
Enodioles intermediarios en reacciones de carbohidratos, 1064, 1068, 1075
Enol(es)
acetilcoenzima A, 1046
contenido en aldehídos y cetonas, 776-777, 795
1,3-Dicetonas, 797-798
intermediarios en,
adición conjugada a aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 789-791
halogenación α de aldehídos y cetonas, 781-786, 787, 794
hidratación de alquinos, 386-388, 392
racemización de (R)-*sec*-Butil fenil cetona, 787-788
purinas y pirimidinas, 1180-1182, 1192, 1210
Enolización, 776-781, 795. *Véase también* Enol(es)
mecanismo, 777-778
Entalpía, 86, 125, 177, 254
Entgegen (E), 197-199, 224
Entropía, 125, 254, 816
Enzimas
ácido graso sintetasa, 1087
ácido láctico deshidrogenasa, 656, 746
ácido nítrico sintasa, 1171
aconitasa, 840
ahnidrasa carbónica, 50, 818
alcohol deshidrogenasa, 665
aldolasa, 1069
aminotransferasas, 1141
ARN polimerasa, 1196
carboxipeptidasas, 1149, 1168-1169
ciclooxigenasas, 1093-1095
emulsina, 1059
enzimas de restricción, 1204
fosfato de triosa isomerasa, 1069
fosfoglucosa isomerasa, 1068
fumarasa, 305
haloalcano deshalogenasa, 344
lactasa, 1060
lipasa, 317
maltasa, 1059
monooxigenasas, 695, 750
quimotripsina, 1148
quinasas, 1186
serotonina *N*-Acetiltransferasa, 869
succinato deshidrogenasa, 206
Taq polimerasa, 1209
transaminasas, 1141
transcriptasa inversa, 1203
tripsina, 1148
Enzimas de restricción, 1204
Epibatidina, 933
Epiclorhidrina, 186

Epímeros, 1068
Epinefrina, 697, 933-935, 1100. *Véase también* Adrenalina
1,2-Epoxiciclohexano,
hidrólisis, 694
preparación, 688
reacciones,
con azida de sodio, 939-940
con bromuro de hidrógeno, 694
Epoxidación
(E) y (Z)-2-Buteno, 313
alquenos, 264-266, 276, 686-687, 703
biológica, 695, 1142
enantioselectiva, 687
propeno, 303
Epóxidos. *Véase también* Epoxidación
con amoniaco, 691
con hidruro de litio y aluminio, 692
con reactivos de Grignard, 642-643, 663, 689, 692
con reactivos nucleofílicos, 689-694, 703-704
en procesos biológicos, 695
nomenclatura, 266, 676
preparación, 264-266, 276, 303, 687-689, 703
reacciones, 689-694
2,3-Epoxiescualeno, 695
en biosíntesis de colesterol, 1106, 1107
1,2-Epoxipropano
centro de quiralidad en, 291, 303
preparación, 689
reacción con bromuro de fenilmagnesio, 692
Ergosterol, 1109
Eritro, prefijo estereoquímico, 307
Eritromicina, 828
D-Eritrosa, 1042
formas de furanosa, 1045-1049
l-Eritrosa, 1042
Ernst, Richard R., 535
Eschenmoser, Albert, 1202
Escualeno, 57, 695, 1097, 1098, 1106-1107, 1115
Esencial
aceites, 1096
ácidos grasos, 1093
aminoácidos, 1124-1126
Espectrometría de masas, 529, 572-576, 582
ácidos carboxílicos, 834
alcoholes, 662
aldehídos y cetonas, 752
aminas, 961-962
derivados de ácidos carboxílicos, 884
éteres, 700-701
fenoles, 1027
tioles, 662
y cromatografía de gases, 577-578
Espectrómetro de masas, 573
Espectrómetro, 531
de masas, 572-573
de resonancia magnética nuclear, 533-535
Espectros de infrarrojo. *Véase también* Espectroscopia de infrarrojo
ácido 4-fenilbutanoico, 833
butanal, 750
butilamina, 961
ter-Butilbenceno, 568
ciclohexanol, 661
p-Cresol, 1026
dietilamina, 960
éter dipropílico, 698-699
hexano, 566-567
2-hexanol, 568-569
2-hexanona, 569
1-hexeno, 568
Espectros de resonancia magnética nuclear
carbono
1-Cloropentano, 556
m-Cresol, 559-560
1-Fenil-1-pentanona, 561, 562
3-Heptanona, 751
metanol, 960
metilamina, 960
protónica
acetato de etilo, 883-884
ácido 4-Fenilbutanoico, 833
alcohol bencílico, 553
alcohol 4-Metilbencílico, 960, 961
bromuro de etilo, 548-549
2-Butanona, 751
cloroformo, 536
1-cloropentano, 556
cloruro de isopropilo, 549-550
p-Cresol, 1026-1027
1,1-Dicloroetano, 546
éter dipropílico, 699-700
2-Feniletanol, 661
4-Metilbencilamina, 960, 961
2-Metilpropanal, 750
metoxiacetonitrilo, 553
m-Nitroestireno, 552
propanoato de metilo, 883-884
2,3,4-Tricloroanisol, 551
Espectros de resonancia magnética protónica. *Véase* Espectros de resonancia magnética nuclear
Espectros en la Web, 565
Espectroscopia correlacionada (COSY y HETCOR), 561-565, 581
Espectroscopia de infrarrojo, 529, 564, 566-570, 581. *Véase también* Espectros infrarrojos
ácidos carboxílicos y sus derivados, 567, 833, 883
alcoholes, 568-569, 660-661
aldehídos y cetonas, 567, 569, 750
aminas, 959-960
éteres y epóxidos, 698
fenoles, 1026
nitrilos, 567, 883
tabla de frecuencias de absorción, 567
tioles, 661
Espectroscopia de resonancia magnética de protón. *Véase* Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear, 529
bidimensional (2D RMN), 561-565, 581
carbono, 555-564, 581
ácidos carboxílicos, 833-884
alcoholes, 662
aldehídos y cetonas, 750-751
aminas, 960
derivados de ácidos carboxílicos, 883-884
desplazamientos químicos, 557-559
en estudios de biosíntesis, 1068
éteres, 700
tioles, 662
e intensidad de campo magnético, 531-533
protónica, 531-555, 580-581
ácidos carboxílicos, 833-834
alcoholes, 553, 581, 661-662, 666
aldehídos y cetonas, 750-751
aminas, 960, 961
derivados de ácidos carboxílicos, 883-884
desdoblamiento espín-espín, 545-552, 580-581
desplazamiento químico, 535-541, 580
éteres y epóxidos, 699-700, 705
fenoles, 1026-1027
interpretación, 543-545
protección nuclear, 535-536
tioles, 662
y conformaciones, 554-555, 581
Espectroscopia de ultravioleta-visible, 529, 570-572, 582
alcoholes, 662
aldehídos y cetonas, 752
aminas, 960-961
derivados de ácidos carboxílicos, 833, 884
éteres y epóxidos, 700
fenoles, 1027
Espectroscopia por transformada de Fourier infrarrojo (FT-IR); 566
resonancia magnética nuclear (FT-NMR), 533-535, 561-564
Espectroscopia, 528-589. *Véase también* Espectrometría de masas
de infrarrojo, 564, 566-570, 581-582
de RMN de ^{13}C, 555-564, 581
de RMN de ^{1}H, 531-555, 580-581
de ultravioleta-visible, 570-572, 582
principios generales, 530-531, 580
sitios Web, 565
Espermaceti, 1092
Espermidina, 933
Espermina, 933
Espirales aleatorias, 1165
Espiropentano, 132
Estado de transición
abertura del anillo de epóxido, 691, 692-693
adición de bromo a alquenos, 263
captura nucleofílica del carbocatión, 161, 345
conversión de alcoholes primarios en halogenuros de alquilo primarios, 167-168, 184, 358
disociación del ion oxonio, 159-160, 162, 165-167
eliminación bimolecular (E2), 217-218
halogenación de radical libre, 179
mapa de potencial electrostático, 330
reacción de Diels-Alder, 419
rearreglo de carbocatión, 212-213
rotación de enlaces en etano, 111
rotación del enlace doble, 197
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N1), 167-168, 337, 338, 358, 360
sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1), 161-162, 345
transferencia de protón, 158, 162
y energía de activación, 111
Estado estándar, 253, 1187
Estados cuantizados de energía, 531
Estados de espín nuclear, 531-533
Estanozolol, 1112
Estaño, reducción de grupos nitro con, 940, 964
Estearato de sodio, 812
Éster activo, 1158-1159
Estereocentro. *Véase* Centro de quiralidad
Estereoisómero meso, 308-310
Estereoisómeros, 20, 124-130, 138
alquenos, 196-199, 224
cantidad máxima, 310-312, 322
diasterómeros, 306-317, 320, 321
enantiómeros, 288-306, 320
endo y exo, 745
epímeros, 1068
Estereoquímica, 286-331
α-Aminoácidos, 1130-1132, 1172
fórmulas de proyección de Fischer
carbohidratos, 1040-1042, 1044, 1092
dos centros de quiralidad, 306-310, 321-323
moléculas quirales, 298-300, 321

sistemas de notación. *Véase también* Estereoisómeros
cis- y *trans*-, 124, 196-197, 224
D y L, 298, 1040-1044, 1072, 1130-1132
E y *Z*, 197-199, 224
eritro y treo, 307
R y *S*, 296-298, 311
y reacciones químicas. *Véase también* Reacciones estereoselectivas; Reacciones estereoespecíficas
hidrogenación de alquenos, 237-238, 313
hidrólisis de ésteres, 317, 865
que produce diasterómeros, 312-314, 322
que produce moléculas quirales, 303-306, 321, 322
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), 337-338, 357-358, 360
sustitución nucleofílica unimolecular (S_N1), 347-348, 360
Ésteres
acidez y pK_a, 895, 896, 898
ácidos inorgánicos, 650-651, 664
ceras, 1091-1092
con anhídridos de ácidos carboxílicos, 640, 664, 854-856, 858, 886
enolatos, 894-919
espectros de infrarrojo, 567 tabla, 883
espectros de resonancia magnética nuclear, 883-884
lactonas, 827-829, 856
naturales, 856-857
nomenclatura, 844-845
por esterificación de Fischer, 648-650, 664, 824-827, 836, 858
preparación a partir de alcoholes, con cloruros de acilo, 649, 650, 664, 851, 858, 895
preparación por oxidación de Baeyer-Villiger, 747-750, 756, 858
propiedades físicas, 857
reacciones, 859-868
con amoniaco y aminas, 860, 867, 868
con reactivos de Grignard, 603-604, 623, 637, 859
condensación de Claisen, 897-900, 901-902, 914
hidrólisis catalizada por ácidos, 860-863, 886
hidrólisis promovida por bases, 860, 863-867, 886
reacción de Dieckmann, 900-901, 914
reducción, 642, 859
resonancia en, 848
tioésteres, 867-869
Ésteres de ácido fosforoso, 651
Ésteres de arilo
en la formación del enlace peptídico, 1160
preparación, 1017-1018, 1029
rearreglo de Fries, 1018
Ésteres sulfonato
preparación, 355, 361, 346
reacciones de sustitución nucleofílica, 355-358, 361
Esterificación de Fischer. *Véase* Esterificación; Ésteres
Esterificación. *Véase también* Ésteres
aminoácidos, 1137, 1158
fenoles, 1017-1018, 1028-1029
Fischer, 648-650, 664, 824-827, 836, 858
glicerol, 1089-1090
Esteroides anabólicos, 1112
Esteroides, 142, 311-312, 1105-1111
Estireno, 442
adición de bromo, 456
adición de bromuro de hidrógeno, 457, 475
copolímero con 1,3-Butadieno, 418, 1232, 1239-1240
polimerización aniónica, 1231-1232
polímeros, 273, 457-458, 1160-1161, 1220
preparación industrial, 274, 434, 455, 493
Estradiol, 1111
Estreptimidona, 326
Estrógenos, 1110
Estructura cuaternaria de proteínas, 1170-1172
Estructura secundaria, 1163-1165
Estructura terciaria, 1165-1168
Estructuras electrónicas de puntos. *Véase* Fórmulas estructurales de Lewis
Estudios cinéticos
efectos isotópicos, 220-221, 227, 487, 653
halogenación α de aldehídos y cetonas, 782
hidrólisis de ésteres, 864
reacciones de eliminación de halogenuros de alquilo, 217
sustitución nucleofílica, 335, 343-347, 360
sustitución nucleofílica aromática, 985
Etano, 66, 67
acidez y pK_a, 40, 373, 376, 595
ángulos de enlace y distancias de enlace en, 67, 373
cloración, 178
conformaciones, 108-111, 135
deshidrogenación, 194, 254-255
desplazamientos químicos,
^{13}C, 588
^{1}H, 537
en el gas natural, 67
energías de disociación de enlace en, 373
enlaces en, 70, 97
1,2-Etanodiol. *Véase* Etilenglicol Ácido etanoico. *Véase* Ácido acético
mapa del potencial electrostático, 60
oxidación bioquímica, 291
Etanol, 148, 151, 634
acidez y pK_a, 40, 43, 809-810
conversión a éter dietílico, 645, 647
deshidratación, 206
desnaturalizado, 634
momento dipolar, 151, 926
oxidación biológica, 655-656, 819
por fermentación, 634
preparación industrial, 634
propiedades físicas, 151-154, 634
puentes de hidrógeno en, 151-152
reducción de sales de arildiazonio con, 955-956, 968
y benzaldehído, acetal a partir de, 731
Eteno, 192. *Véase también* Etileno
Éter alil fenílico,
preparación, 1020
rearreglo de Claisen, 1023-1024
Éter *sec*-Butil metílico, 685
Éter *ter*-Butil metílico, 682
Éter dibutílico, 645, 682
Éter dietílico, 676
como base de Lewis, 49
como disolvente para reactivos de Grignard, 593
conformación, 677
formación de peróxidos en, 684
momento dipolar, 677-678
preparación, 645, 647
propiedades físicas, 677-678
puentes de hidrógeno con el agua, 679
ruptura por bromuro de hidrógeno, 686
Éter diisopropílico, 682, 684
Éter dimetílico del dietilenglicol. *Véase* Diglima
Éter dimetílico, 677
Éter dipropílico,
espectro de infrarrojo, 698-699
espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C, 699-700
preparación, 702
Éteres corona, 679-682, 701-702
mapa del potencial electrostático, 674, 676
Éteres de arilo
preparación, 1020-1021, 1029
ruptura por halogenuros de hidrógeno, 1022-1023, 1029
Éteres, 674-711, 1020-1024. *Véase también* Epóxidos
como anestésicos, 705, 706
desplazamientos químicos de ^{1}H, 700, 701
espectros de infrarrojo, 698-699
espectros de masas, 700-701
estructura y enlaces en, 677
éteres corona, 679-682, 701-702
nomenclatura, 675-676, 701
poliéteres, 679-682
preparación,
a partir de alcoholes, 645-648, 664, 682, 702
a partir de carbohidratos, 1070, 1075
síntesis Williamson de éteres, 682-684, 702, 1020, 1029
propiedades físicas, 677-679, 701
reacciones
oxidación, 684
rearreglo de Claisen, de éteres alil arílicos, 1023-1024, 1030
ruptura por halogenuros de hidrógeno, 685-686, 702, 1022-1023, 1029
Etilamina, basicidad, 927
Etilbenceno
bromación bencílica, 451
deshidrogenación, 455, 493
desplazamientos químicos en RMN de ^{1}H, 509
Etilenglicol, 274, 644, 693
mapa del potencial electrostático, 632
poliésteres, 879, 1236
Etileno, 62, 192, 194. *Véase también* Eteno
acidez y pK_a, 40, 373, 376, 595
biosíntesis, 194
calor de hidrogenación, 234, 236
como producto químico industrial, 194, 274, 493, 654
desplazamiento químico de 1H, 539
en la naturaleza, 194
energías de disociación de enlace en, 373
enlaces en, 16, 91-93, 100, 194-195, 224
estructura, 91-92, 195, 373
mapa del potencial electrostático, 191, 240, 373
orbitales moleculares π, 422
preparación de
deshidratación de alcohol etílico, 206
deshidrogenación del etano, 194, 205
reacciones,
alquilación del benceno, 493
con bromo, 261-262
deshidrogenación, 370
hidratación, 251
hidrogenación, 233-234, 254-255
metátesis, 616-618
oxidación, 655
polimerización, 270-272, 273, 274, 619-621, 625
Etino. *Véase* Acetileno
Etóxido de sodio
como base, 896, 897
condensaciones de Claisen y de Dieckmann, 896-902

reacción con epóxidos, 690
reacciones de eliminación, 215, 353-355
síntesis con éster acetoacético, 904-907
síntesis con éster malónico, 907-908
Eugenol, 1013
Exceso enantiomérico, 294
Exergónica, 254, 1187

Factores parciales de velocidad, 499-500, 502, 509, 524
Faraday, Michael, 418, 434
Fármacos antiinflamatorios no esteroidales, 1095
Fármacos quirales, 301-302, 615-616
Fármacos. *Véase* SIDA; Antibióticos
nombres genéricos, 75
quirales, 301-302
Farneseno, 191
Farnesol, 1097, 1098, 1100
α-Felandreno, 1098
pirofosfato, 1100
Fenacetina, 1033
Fenantreno, 443-444
Fenilalanilglicina, síntesis de, 1154-1158, 1160
L-Fenilalanina, 1125, 1129, 1133
derivado *N*-Benciloxicarbonilo, 1155-1156
en enfermedad PKU, 1142-1144
mapa del potencial electrostático, 1128
2-Fenil-2-butanol, 602, 650
Fenilcetonuria (enfermedad PKU), 1142-1144
2-Feniletanol, 650
espectro de RMN de 1H, 661
Fenilhidrazina, reacción con aldehídos y cetonas, 737
1-Feniletilamina, resolución, 316-317
Fenil-litio, 592
Feniltiohidantoína, 1152-1153
2-Fenilpropeno, hidroxilación de, 663
Fenol(es), 1004-1037
acidez y pK_a, 40, 48, 1009-1011, 1028
análisis espectroscópico, 1026-1027
en la naturaleza, 1013-1014
estructura y enlace, 1006-1007
formación, en rearreglo de Claisen, 1024, 1030
mapas del potencial electrostático, 1004, 1008
nomenclatura, 442, 1005-1006
preparación a partir de
ácido bencenosulfónico, 1012
clorobenceno, 983, 1012
cumeno, 1012
sales de arildiazonio, 953, 967, 1013, 1028
propiedades físicas, 1007-1008
puentes de hidrógeno, 1007-1008
reacciones
acilación de Friedel-Crafts, 1016, 1017
acoplamiento azoico, 1016
O-Alquilación, 1020, 1029
alquilación de Friedel-Crafts, 1015
bromación,1014-1015
carboxilación, 1018-1020, 1029
esterificación, 1017, 1018, 1028-1029
nitración, 503, 1015
nitrosación, 1015
oxidación, 1024-1026, 1030
reacción de Kolbe-Schmitt, 1018-1020, 1029
sulfonación, 1015
sustitución electrofílica aromática, 503, 1014-1016
resonancia en, 1007
Fermentación, 634
Feromona,
alarma
de la hormiga, 719
de las abejas, 719
de agregación
de la cucaracha, 72, 74
del escarabajo de la corteza de olmo europeo, 669
sexual
de la abeja, 228
de la mosca de la fruta del Mediterráneo, 228
de la mosca doméstica hembra, 197, 395
de la polilla grande de cera, 719
de la polilla hembra, 265
de la polilla invernal hembra, 760
de la polilla oriental de fruta macho, 857
de la polilla tigre hembra, 102
del escarabajo de pino occidental, 759
del escarabajo japonés hembra, 857
del gorgojo del algodonero, 228
del gusano de gorgojo del algodonero, 891
del parásito de bacalao, 228
Ferroceno, 611-612
mapa del potencial electrostático, 588
Fibroína, 1163
Fieser, Louis F., 1045
Fieser, Mary, 1045
Fischer, Emil, 298
determinación de la estructura de la glucosa, 1063, 1079
Fisostigmina, 970
Fitano, 77
Flechas curvas, 27, 34-36, 172
Fleming, Sir Alexander, 5
Flexión del anillo. *Véase* Inversión de anillo
Flory, Paul, 1221
Flúor,
electronegatividad, 17, 18
espectroscopia de resonancia magnética, 19F, 585
estructura electrónica con puntos F2, 15
mapa del potencial electrostático, 18
reacción con alcanos, 169, 177
9-Fluorenilmetoxicarbonilo, grupo protector en síntesis de péptidos, 1157
1-Fluoro-2,4-dinitrobenceno, 985, 1149-1150
Fluoroacetato de etilo
reacción con amoníaco y aminas, 860, 867
Fluorobenceno
preparación, 981
propiedades físicas, 1008
Fluorociclohexano, 123
Fluoroetano, fuerzas de atracción en, 151
m-Fluorofenol, bromación, 1014
p-Fluorofenol, *O*-Acilación, 1017
Fluorometano. *Véase* Fluoruro de metilo
p-Fluoronitrobenceno, sustitución nucleofílica aromática en, 985-987, 1021
Fluoruro de hidrógeno, 15, 17, 18
adición a alquinos, 385
pK_a, 39, 42
Fluoruro de metilo
desplazamientos químicos
carbono, 558
protónica, 537
mapa del potencial electrostático, 591
Fluoruros de alquilo, 680
Formaldehído, 266, 713, 714
en condensación aldólica mixta, 774
estructura y enlace, 17, 716-717
hidratación, 724-725
mapa del potencial electrostático, 712
polimerización, 1220
preparación industrial, 634, 722
reacción con reactivos de Grignard, 598, 601, 623
resonancia en, 29
RPECV y geometría molecular, 31
Formamida, mapa del potencial electrostático, 870
Formas furanosa de carbohidratos, 1045-1049
Formas piranosa de carbohidratos, 1049-1052, 1073
Fórmula molecular, 21, 51, 57, 576, 578-579
Fórmulas de Haworth, 1047
Fórmulas de líneas, 23, 72, 195
Fórmulas de proyección de Fischer, 298-300, 307, 309, 321
ácidos tartáricos, 314-315
α-Aminoácidos, 1130-1132, 1172
carbohidratos, 1040-1042, 1072
estereoisómeros meso, 309
Fórmulas estructurales
caballete, 108-109
cuña y línea, 31, 109
estructuras de puntos de Lewis, 14
isómeros estructurales. *Véase* Isómeros constitucionales
moléculas orgánicas, 20-23
proyecciones de Fischer, 298-300, 321, 1040-1042, 1044, 1072, 1130-1132, 1172
proyecciones de Newman, 108-109, 112
Fórmulas estructurales condensadas, 22, 71
Fórmulas estructurales de cuña y línea 31-32, 108-109
Fórmulas estructurales de Lewis, 14-29, 51
cargas formales en, 23-25, 52
enlaces múltiples en, 16-17, 51
escritura, 21 tabla
y resonancia, 25-29, 52
Fosfatidilcolina, 1090-1091
5′-Fosfato de piridoxal, 758
coenzima en reacciones de aminoácidos
descarboxilación, 1138-1141
racemización, 1140-1141
transaminación, 1141-1144
5′-Fosfato de piridoxamina, 1177
Fosfato de trimetilo, 651
Fosfinas,
como nucleófilos, 744
ópticamente activas, 319, 615-616
Fosfito de trimetilo, 651
Fosfoglicéridos, 1090
Fosfoglucosa isomerasa, 1068
Fosfolípidos, 1089-1091
Fosforilación, 1185-1186, 1188
Fotón, 530
Fotosíntesis, 1045
Fragmentación en espectrometría de masas, 575-576
Franklin, Rosalind, 1192
Freones, 54
Friedel, Charles, 491
Frost, Arthur A., 461
D-Fructosa, 57, 1040, 1053, 1068
6-fosfato, 1069
Ftalhidrazida, 938
Ftalimida, sal de potasio
en síntesis de Gabriel, 938-939, 963
Fuerzas de dispersión de London. *Véase* Fuerzas de van der Waals
Fuerzas de van der Waals
atracción, 84-86
estereoisómeros, 124, 126, 203-204, 225
repulsión, 85, 111-113, 118, 122. *Véase también* Tensión de van der Waals

y estabilidad de alcanos isoméricos, 88
y estructura de proteínas, 1167
Fuerzas dipolo inducido-dipolo inducido, 84-86, 150-153. *Véase también* Fuerzas de van der Waals
Fukui, Kenichi, 425
Fulerenos, 445-446
Fumarasa, 305
Función de onda, 10, 50
Furano, 469
enlaces en, 472
2-Mercaptometil-, 658
sustitución electrofílica aromática en, 515-517
Furchgott, Robert E., 1171
Furfural, 409, 747, 820

G (símbolo de la energía libre), 125, 253
GABA. *Véase* Ácido γ-Aminobutírico,
Gabriel, Siegmund, 938
D-Galactal, 1058
D-Galactosa, 1044
en la naturaleza, 1045
forma de piranosa, 1014-1015
reducción, 1064
Galactitol, 1064, 1065
Gas natural, 66, 68
Gas raro. *Véase* Configuración de gas noble
Gasolina, 82-83
Genómica, 1206
Geometría tetraédrica
hibridación sp3, 67-79
RPECV, 31-32, 52
Geometría trigonal piramidal, 31
Geometría trigonal plana
e hibridación sp2, 91-94, 160, 195, 439-440, 716-717
y RPECV, 31
Geranilgeraniol, 1100
Geraniol, 228, 635, 1100
pirofosfato, 1100-1101
Gibbs, J. Willard, 253
Gilbert, Walter, 1205
Gilman, Henry, 604
Glicales, 1058
D-Gliceraldehído,
3-Fosfato, 1069
fórmula de proyección de Fischer, 1041
L-Gliceraldehído, 1031
Glicerol. *Véase también* Fosfoglicéridos
en poliésteres alquídicos, 1236
ésteres, 867, 864, 1084-1085, 1089-1091, 1114
Glicidol, 687, 707
Glicina, 1425, 1127, 1130
acetilación, 1137
éster etílico, 1158, 1160
mapa del potencial electrostático, 1132, 1128
propiedades ácido-base, 40, 1132-1134
Glicólisis, 1068-1070
éter tetra-*O*-metílico, 1070
α-D-Glucopiranosa, 1050-1051, 1052-1053. *Véase también* D-Glucosa
β-D-Glucopiranosa, 1050-1051, 1052-1053. *Véase también* D-Glucosa
α-D-Glucopiranósido de metilo, 1057-1058, 1065
β-D-Glucopiranósido de metilo, 1057-1058
pentaacetato, 1070
Glicósidos, 1056-1059, 1073. *Véase también* Disacáridos; Polisacáridos
cianogénicos, 730-731
D-Glucosa, 142, 1040, 1045. *Véase también* α-D-Glucopiranosa; β-D-Glucopiranosa
conversión a D-Fructosa, 1061, 1068-1069
determinación de su estructura por Fischer, 1063, 1079
en la naturaleza, 1045
epimerización, 1068
forma piranosa, 1050-1051
6-Fosfato, 1069, 1196
hidrogenación, 667
mapa del potencial electrostático, 1039
metabolismo, 1081
metilglicósidos, 1057-1058
mutarrotación, 1052-1053
oxidación, 1066
Glucógeno, 1063
L-Glucosa, 1068
L-Glutamina, 1126, 1130, 1133
formación, 1187-1188
mapa del potencial electrostático, 1128
Glutatión, 660
Goma benzoínica, 434
Goodyear, Charles, 418, 1217-1218
Grafito, 445
Grandisol, 228
Grasas, 857, 1083-1088
Grignard, Victor, 593
Grubbs, Robert H., 617
Grupo 1,1-Dimetiletilo, 78
Grupo 1-Metiletilo, 78. *Véase también* Grupo isopropilo
Grupo 1-Metilpropilo, 78. *Véase también* Grupo *sec*-Butilo
Grupo 2,2-Dimetilpropilo, 79
Grupo 2-Metilpropilo, 78. *Véase también* Grupo isobutilo
Grupo acilo, 713, 844
Grupo bencilo, 443
Grupo butilo, 78. *Véase también* Grupo *n*-Butilo
Grupo *n*-Butilo, 78. *Véase también* Grupo butilo
Grupo *sec*-Butilo, 78. *Véase también* Grupo 1-metilpropilo
Grupo *ter*-Butilo, 78. *Véase también* Grupo 1,1-Dimetiletilo, tamaño grande, 124, 125, 129-130, 203-204, 339-341
Grupo carbonilo. *Véase también* Cloruros de acilo; Aldehídos; Amidas; Anhídridos de ácidos carboxílicos; Ácidos carboxílicos; Ésteres; Cetonas
desplazamientos químicos de ^{13}C, 557, 559
estabilización por sustituyentes, 718, 806-807, 846-849
estructura y enlace, 716-718, 752-753
frecuencias de absorción en el infrarrojo, 567, 569, 883
y grupos funcionales, 146
Grupo etilo, 77
desdoblamiento spin-spin en, 548-549
Grupo etinilo, 371
Grupo fenilo, 443
Grupo isobutilo, 78. *Véase también* Grupo 2-Metilpropilo
Grupo isopropenilo, 193
Grupo isopropilo, 78. *Véase también* Grupo 1-Metiletilo
desdoblamiento espín-espín en, 550-551
tamaño, 123, 125, 339-341
Grupo metileno, 71, 193
Grupo metilo, 71
Grupo metino, 71
Grupo neopentilo, 79. *Véase también* 2, 2-Grupo dimetilpropilo
Grupo nitro, 485, 487-488, 514
efecto de atracción de electrones, 508, 988, 1010-1011
reducción, 904, 964
Grupo propilo, 78
Grupo prostético, 1168
Grupo sulfhidrilo, 658
Grupo vinilo, 193
Grupos alquenilo, 193
Grupos alquilo,
aptitud migratoria, 748
clasificación, 77-79
efecto estabilizador en
aldehídos y cetonas, 718, 724-725
alquenos, 200-202, 224-225
alquinos, 381
carbocationes, 163-165, 184, 340
radicales libres, 170-176
impedimento estérico a la sustitución nucleofílica por, 339-341
nomenclatura, 77-79, 99
patrones de desdoblamiento en espectros de resonancia magnética nuclear protónica, 548-550
Grupos directores orto-para, 497-501, 503-506, 504 tabla, 509-510
Grupos funcionales, 147-149, 181
tablas, interior de cubierta anterior, 148
transformación por sustitución nucleofílica, 332-334
y espectroscopia de infrarrojo, 529, 566, 581
Grupos isotópicos en espectrometría de masas, 574-575
Grupos protectores
acetales como, 734-735
para aminoácidos, 1155-1158
para arilaminas, 948-949
Grupos salientes
en sustitución nucleofílica aromática, 985
halogenuros, 217, 331-332, 335, 360 tabla
nitrógeno de iones diazonio, 951
p-Toluenosulfonatos, 355-358
y su basicidad, 335, 356 tabla
Guanina, 1182, 1190-1191
Guanosina, 1184
Guayacol, 1023
D-gulosa, 1044
Guta percha, 418
Gutte, Bernd, 1161

h (símbolo de la constante de Planck), 530
H (símbolo de la entalpía), 86
Δ*H*°
relación con la energía libre, 125
y calores de reacción, 86
y energía de disociación de enlace, 177
α-Halocetonas, preparación, 779, 795
α-Haloaldehídos, preparación, 779
Halogenación. *Véase también* Bromación; Cloración
ácidos carboxílicos, 829-830, 836
aldehídos y cetonas, 781-786, 787, 795
radicales libres
alcanos, 169-181, 185
alílico, 406-408, 425, 426
bencílico, 449-451
sustitución electrofílica aromática, 435, 490-491, 506, 507-508, 509, 511, 512-513, 518, 981
Halogenuros de acilo, 844. *Véase también* Cloruros de acilo
Halogenuros de alquenilo, 332
Halogenuros de alquilo
clasificación, 149
en reacciones de alquilación de Friedel-Crafts, 485, 491-493, 518, 519
en síntesis de Gabriel de aminas, 938-939, 963

enlaces en, 149-150
naturales, 787
nomenclatura, 147-148, 181
preparación, a partir de
alcanos, 169, 175-181, 187
alcoholes, 154-162, 183, 358-359
alquenos, 238-241, 245-248
propiedades físicas, 150-154
reacciones con
aminas, 945, 965
amoniaco, 937, 963
azida de sodio, 332, 333, 352, 354, 935
dialquilcupratos de litio, 604-606, 624
β-Dicetonas, 776, 794
iones alquinuro, 377-379, 390
litio, 592-593, 622
magnesio, 593-594, 622
nucleófilos típicos, 333 tabla
trifenilfosfina, 744
deshidrohalogenación, 214-223, 225-227, 455
en la síntesis de Williamson de éteres, 682-684, 702, 1020, 1070
solubilidad en agua, 153-154
sustitución nucleofílica en, 330-355, 360 tabla, 377-379, 399, 682-684, 702, 775-776, 794, 905-910
catálisis con éteres corona, 680
catálisis por transferencia de fase, 934-935
Halogenuros de arilo, 332, 978-1003
energías de disociación de enlace, 980
estructura y enlace, 979-980
naturales, 982
preparación,
a partir de sales de arildiazonio, 953-955, 967-968, 981
halogenación de arenos, 485, 490-491, 518, 981
propiedades físicas, 980-981
reacciones,
con litio, 592
formación de reactivos de Grignard, 593, 982, 994
sustitución electrofílica aromática, 509-510, 982
sustitución nucleofílica aromática, 983-993, 996-997, 1012, 1021, 1149-1151
Halogenuros de hidrógeno. *Véase también* Bromuro de hidrógeno; Cloruro de hidrógeno; Fluoruro de hidrógeno; Yoduro de hidrógeno
acidez, 42
adición a
alquenilbencenos, 456-457, 475
alquenos, 238-248, 275-276
alquinos, 384-386, 392
dienos conjugados, 414-417, 427
reacción con
alcoholes, 154-156, 167-168, 183, 358-359, 361, 646
epóxidos, 692, 694
éteres, 685-686, 702, 1022-1023, 1029
Halogenuros de metilmagnesio, reacción con
butanal, 623
ciclopentanona, 598
1-Fenil-1-propanona, 602
2-Metilpropanoato de metilo, 604
Halogenuros de neopentilo, sustitución nucleofílica en, 341
Halogenuros de vinilo. *Véase* Halogenuros de alquenilo; Cloruro de vinilo
Halogenuros. *Véase* Cloruros de acilo; Halogenuros de alquenilo; Halogenuros de alquilo; Halogenuros de arilo
Halohidrinas vecinales. *Véase* Halohidrinas
Halohidrinas,
a partir de epóxidos, 694
conversión a epóxidos, 687-689, 703
preparación, a partir de alquenos, 263-264, 276
Halotano, 54
Hammond, George S., 158
Hassel, Odd, 117
Haworth, Sir Norman, 1047
Hélice α, 1163-1165
Hemiacetal, 731
cíclico, de carbohidratos, 1045-1052
Hemicetal. *Véase* Hemiacetal
Hem, 1170
Hemoglobina, 1171-1172
Heptanal
acetal cíclico, 733
en aminación reductora, 942
oxima, 737
preparación, 652
Heptano, 74
cloración, 189
1-Heptanol
oxidación, 652
reacción con bromuro de hidrógeno, 155
2-Heptanona, 395, 905
3-Heptanona, 751
Heroína, 932
Hertz, Heinrich R., 530
HETCOR. *Véase* Espectroscopia correlacionada
Hexafluoroacetona, 725
Hexafluorobenceno, 988, 1031
Hexafluoroetano, 153
Hexano, 74
conformación, 114
espectro de infrarrojo, 566-567
n-Hexano, 72, 74. *Véase también* Hexano
Hexanodioato de dietilo
ciclación de Dieckmann, 900
(*Z*)-1,3,5-Hexatrieno
calor de hidrogenación, 438-439
1-Hexeno
adición de bromo, 276
calor de hidrogenación, 236
espectro de infrarrojo, 568
cis-3-Hexeno, reacción con bromuro de hidrógeno, 238
Hibridación orbital
modelo para enlaces, 67-69, 96
sp
acetileno y alquinos, 93-95, 100, 372-374, 389
alenos, 412-413
sp^2
alcadienos, 410-412
anilina, 925
benceno, 439-440
carbenos, 609
carbocationes, 160, 164-165, 184
etileno y alquenos, 91-93, 100, 194-195, 224
formaldehído, 716-717
radicales libres, 171, 185
sp^3
etano, 70, 97
halogenuros de alquilo, 149
metano, 67-69, 96
metanol, 149
metilamina, 924
Hidratación
aldehídos y cetonas, equilibrios en, 723-727, 753
alquenos
catalizada por ácidos, 250-255, 275, 636
hidroboración-oxidación, 255-257, 276, 636
alquinos, 386-388, 392, 720
de ácido fumárico, catalizada por enzimas, 305
Hidrazina
en reducción de Wolff-Kishner, 496-497, 723
reacción
con aldehídos y cetonas, 737
con *N*-Alquilftalimidas, 938
Hidrazonas, 737
Hidroboración-oxidación, 255-257, 276, 636
Hidrocarburo alifático, definición, 61-62, 434
Hidrocarburos alicíclicos, 81. *Véase también* Cicloalcanos
Hidrocarburos fluorados, 151, 153
Hidrocarburos parafínicos, 86. *Véase también* Alcanos
Hidrocarburos policíclicos
alifáticos, 130-135
aromáticos, 443-445, 515
Hidrofílico, 813
Hidroformilación, 722, 798
Hidrogenación catalítica homogénea, 613-616, 625
Hidrogenación. *Véase también* Calor de hidrogenación; Hidrogenólisis
aceites vegetales, 1084, 1086
alcadienos, 409-410
aldehídos y cetonas, 635, 637-638, 663
alquenilbencenos, 456-457, 475
alquenos
catálisis heterogénea, 233-238, 275, 277
catálisis homogénea, 613-616, 625
alquinos, 381-382, 391
azidas de alquilo, 939-940
benceno, 437-439
carbohidratos, 1064, 1074
catalizadores para, 233-234, 381-382, 613, 616, 625
cetonas, 638, 663
estereoquímica, 237-238, 314
ésteres de ácidos grasos, 1086
ésteres, 642
iminas, 942-943
mecanismo, 235, 1086
monóxido de carbono, 634
nitrilos, 940
nitroarenos, 940
Hidrógeno sulfato de isopropilo, 249
Hidrógeno sulfatos de alquilo, 248-250, 278
Hidrógeno. *Véase también* Hidrogenación; Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
enlace en, 14, 62-66
estados de espín nuclear, 532-533
formación, 75
Hidrogenólisis de ésteres bencílicos, 1156-1158
Hidrógenos en asta de bandera, 118
Hidrólisis
acetales, 733-734, 735
ácidos α-Bromocarboxílicos, 829
amidas, 874-878, 948
anhídridos de ácidos carboxílicos, 854
2-Bromooctano, estereoquímica, 337-338, 347-348
bromuro de *ter*-Butilo, 343-346
cianohidrinas, 822
cloruros de acilo, 851, 852

derivados de ácidos carboxílicos, velocidad relativa, 846 tabla
epóxidos, 692-694
ésteres, 860-866, 886
halogenuros de alquilo, 341-342, 343-347, 636
hidrógeno sulfatos de alquilo, 249
nitrilos, 821-822, 835-836, 880-881, 882
péptidos y proteínas, 1149
Hidroperóxido de *ter*-Butilo, 644, 663, 687
Hidroperóxidos de alquilo, 431, 684
Hidroquinona, 1006, 1025
Hidroxilación de alquenos
anti, 694
syn, 644
Hidroxilamina, 737
Hidruro de litio y aluminio, agente reductor para aldehídos y cetonas, 638-641, 663, 723
ácidos carboxílicos, 641, 663, 717, 823
amidas, 941, 964
azidas de alquilo, 939-940, 964
epóxidos, 692
ésteres, 642, 663, 859
nitrilos, 940, 964
tabla, 663
Hidruro de litio, mapa del potencial electrostático, 19
Hidruro de sodio, 902
Hierro, reducción de nitroarenos con, 940
Hiperconjugación, 164-165
Hipoclorito de sodio, 654
Histamina, 1139
L-Histidina, 1126, 1128, 1133
descarboxilación, 1139
mapa del potencial electrostático, 1128
Histona, 1195
Hodgkin, Dorothy Crowfoot, 612
Hoffmann, Roald, 425
Hofmann, August W., 434, 946
Holley, Robert W., 1199
HOMO (orbital molecular más alto ocupado), 422
Homopolímero, 1220
Hormonas sexuales, 1110-1111, 1115
Hückel, Erich, 461
Huffman, Donald, 445
Hughes, Edward D., 335, 343, 365
Hule, 418
Hz (símbolo de Hertz), unidad de frecuencia, 530

Ibuprofeno, 186, 302, 837, 1095
Icosano, 74
Icosanoides, 1092-1096
D-Idosa, 1044
Ignarro, L. J., 1171
Iijima, Sumio, 446
Iluros, 741-745
Iluros de fósforo. *Véase* Iluros
Imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), 555
Imágenes de resonancia magnética (MRI), 554-555
Imidazol, 470, 930-931
Iminas
como intermediarios en aminación reductora, 942-943
en adición de reactivos de Grignard a nitrilos, 881
en química biológica, 738-739, 1138-1144
estereoisómeros, 759
preparación, 735-737, 754
Impedimento estérico, 111-112, 238, 746
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), 339-341, 360
Indeno, 456-457
Índice de deficiencia de hidrógeno, 579
Índigo, 5, 115, 922
Indol, 469-470
Ingold, Sir Christopher, 4
estudios de mecanismos de reacción
eliminación, 217-219
sustitución electrofílica aromática, 487
sustitución nucleofílica, 162, 168, 335, 343
notación estereoquímica, 198, 296-298
Inhibidores de proteasa, 1203
Iniciación fotoquímica
adición de bromuro de hidrógeno a alquenos, 248, 277
reacciones por radicales libres, 178, 248, 277
Iniciadores de reacciones por radicales libres
adición de HBr a alquenos, 246-247
mio-inositol, 635
polimerización de alquenos, 272, 451, 1226, 1241
Instituto Nacional Japonés de Ciencia y Tecnología Industrial Avanzada, 565
Insulina, 1148, 1151-1152, 1160
Integración y medición de área de los picos en RMN, 543
Interacciones HOMO-LUMO
en cicloadición, 423-425
en sustitución nucleofílica bimulecular, 338
Intercambio hidrógeno-deuterio
ácidos carboxílicos, 833
alcoholes, 189, 553
ciclopentanona, 786-787
Intermediarios de carbinolamina, 735-737, 740
Intermedio tetraédrico, 824, 844, 849
condensación de Claisen, 898
condensación de Dieckmann, 900
esterificación de Fischer, 825-827, 836
hidrólisis de
amidas, 875-877
anhídridos de ácido carboxílico, 855-856
cloruros de acilo, 852-853
ésteres, 861-863, 866, 886
reacción de ésteres con amoniaco, 868
International Union of Pure and Applied Chemistry. *Véase* IUPAC
Inversión de anillo
ciclohexano, 120-121, 137, 554-555
ciclohexanos sustituidos, 121-124, 127-129, 137
Inversión de la configuración
completa, en reacciones S_N2, 337-338, 360
parcial, en reacciones S_N1, 347-348, 360
Inversión piramidal, 319
Ion acetiluro; *véase también* Acetiluro de sodio, 364, 376-378
Ion amida. *Véase también* Amida de sodio
como base, 376-380, 390, 599
en sustitución nucleofílica aromática, 990-993
Ion arenio, 485
Ion azida, 32, 332, 333, 343, 352, 354, 791, 935
Ion borohidruro, 25. *Véase también* Borohidruro de sodio
Ion bromonio. *Véase* Ion Halonio
Ion *ter*-Butiloxonio, intermediario en la deshidratación del alcohol *ter*-Butílico, 209-210
deshidratación de 2-Metilpropeno, 250-251
hidrólisis de bromuro de *ter*-Butilo, 343-346
reacción de alcohol *ter*-Butílico con cloruro de hidrógeno, 157-160, 161-162
Ion cianuro
basicidad, 354, 790
como nucleófilo, 332, 333, 342, 352, 354, 356, 790
en la formación de cianohidrinas, 727-731
Ion cloronio. *Véase* Ion halonio
Ion dipolar, 1132-1133, 1172
Ion etilenbromonio, 261-262
mapa del potencial electrostático, 232
Ion etiloxonio como intermediario
en la deshidratación de alcohol etílico, 211
en la formación de éter dietílico, 647
Ion halonio, 261-264, 276
Ion hidrógeno carbonato. *Véase* Bicarbonato
Ion hidronio, 38. *Véase también* Ion oxonio
pK_a, 39, 46
Ion hidróxido
como base, 48, 50, 215, 376, 659, 767, 768, 770, 777, 811
como nucleófilo, 49, 334, 335-338, 342-343, 726, 785, 863-866, 877
Ion iminio, 943
Ion molecular, 573
Ion oxonio, 38. *Véase también* Ion hidronio
Iones alcóxido
como bases en eliminación, 215-216, 608
como nucleófilos, 332, 333, 342-343, 682-684, 702
sustitución o eliminación en reacciones con halogenuros de alquilo, 353-355, 360, 682-684
Iones alquiloxonio, 157, 250-251
en apertura del anillo de epóxido, 692-694
en deshidratación de alcoholes, 209-211, 214, 223
en reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno, 157-160, 184, 358
en reacciones de solvólisis, 342, 343-346
en ruptura de éteres, 686
Iones carbenio. *Véase* Carbocationes
Iones enolato, 764-803
acilación, 897-903, 914
alquilación, 775-776, 792, 794, 905-910, 913, 914
de ésteres, 894-919
e intercambio hidrógeno-deuterio, 786-787
intermediarios en
adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β-Insaturados, 789-791, 795-796
condensación aldólica, 769-775, 794
condensación de Claisen, 897-900, 914
reacción de Dieckmann, 900, 914
reacción del haloformo, 783-786, 795
Ionóforo, 681, 1091
α- y β-Ionona, 1119
IRM. *Véase* Imágenes de resonancia magnética
Isobutano, 71. *Véase también* 2-Metilpropano
Isobuteno. *Véase* 2-Metilpropeno
Isobutileno, 191, 1233. *Véase también* 2-Metilpropeno
Isoelectrónico, 53
L-Isoleucina, 1125, 1127, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Isomería ceto-enólica, 386, 776-781
Isomería. *Véase* Isómeros
Isomerización de ácidos grasos, 1086
Isómeros constitucionales, 20, 51, 196, 320
alcanos, cantidad de, 73 tabla
Isómeros geométricos, 128. *Véase también* Estereoisómeros
Isómeros, 3, 51
alcanos, 71, 72-73, 75-77, 97
alquenos, 196-198, 224

cantidad, 73
ceto-enólica, 386, 776-781
clasificación, 320 tabla
constitucionales, 20, 51, 71
estereoisómeros. *Véase* Estereoisómeros
Isopentano,72-73. *Véase también* 2-Metilbutano
Isopreno, 418, 1096
Isopropilbenceno. *Véase también* Cumeno
conversión a fenol, 1012, 1034
nitración, 940
Isopropilciclohexano, 123
Isopropóxido de titanio(IV), 687
Isoquinolina, 469
Isotiocianato de fenilo, 1152-1153
Isótopos. *Véase también* Carbono; Intercambio hidrógeno-deuterio; Efectos isotópicos
en el estudio de mecanismos de reacción,
adición de bromo a alquenos, 261
esterificación, 823
hidrólisis de clorobenceno, 993
hidrólisis de ésteres, 872-873, 864-865
rearreglo de Claisen, 1024
sustitución nucleofílica alifática, 365
sustitución nucleofílica aromática, 990, 993
en estudios de biosíntesis, 1104-1105
intercambio H-D en ácidos carboxílicos, 883
intercambio H-D en alcoholes,189, 553
intercambio H-D en ciclopentanona, 786-787
IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), 75. *Véase también* Nomenclatura, IUPAC

J (símbolo de la constante de acoplamiento), 548
Jabón,
fabricación, 864
modo de acción, 813-814
Joule (unidad SI de energía), 13

K (símbolo de la constante de equilibrio)
relación con DG°, 125
Karplus, Martin, 588
Kekulé, August, 4, 434-436, 437
Kevlar, 878-879, 1220, 1235-1236
Kharasch, Morris S., 246
Knowles, William S., 615, 645
Kolbe, Hermann, 1019
Kossel, Walther, 14
Kratschmer, Wolfgang, 445
Kroto, Harold W., 445

Lactamas, 873-874
Lactasa, 1060
Lactonas, 827-829, 857
formación de
en oxidación de Baeyer-Villiger de cetonas cíclicas, 760
por oxidación de carbohidratos, 1065-1066
Lactosa, 1060
Lámina β plegada, 1163-1164
Lana, 1164
Lanosterol, 1106-1108
Lapworth, Arthur, 782
Lauril sulfato de sodio, 813. *Véase también* 1-Dodecilsulfato de sodio
Lavoisier, Antoine-Laurent, 3
LDA. *Véase* Diisopropilamida de litio
Le Bel, Joseph Achille, 287
Lecitina. *Véase* Fosfatidilcolina
Lentionina, 134-135
L-Leucina, 1125, 1127, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Leucina encefalina, 1146-1147
Leucotrienos, 1094
Levógiro, 294
Lewis, Gilbert N., 4, 14
Lexan, 899, 1237
Licopeno, 572, 1111
Limoneno, 83, 291, 1101
Linalool, 290
Linamarina, 1056, 1077
Lindlar, 381-382, 391
Lípidos, 1080-1121. *Véase también* Grasas; Aceites; Fosfolípidos; Esteroides; Terpenos; Ceras
Lipofílico, 813
Lipoproteína de alta densidad (HDL), 1108
Lipoproteína de baja densidad (LDL), 1108
Lipoxigenasa, 1094
L-Lisina, 1126, 1128
electroforesis, 1135-1136
mapa del potencial electrostático, 1128
punto isoeléctrico, 1133
Lister, Joseph, 1009
Litio
electronegatividad, 18, 19-20, 591
reacción con halogenuros de alquilo y arilo, 592-593, 622
reducción de alquinos, 382-383
D-Lixosa, 1044
Localizador, prefijo numérico en nomenclatura de la IUPAC, 76, 192
Longitud de onda, 530
Longitudes de enlace. *Véase* Distancias de enlace
Lovastatina, 1108
Lowry, Thomas M., 37
Luciferina, 470
Luz polarizada plano de la, 293-294
Luz visible, 530
Lynen, Feodor, 1105

Macromolécula, 1217
Magnesio, reacción con halogenuros de alquilo y arilo, 593-594, 622
Malonato de dietilo
acidez y pK_a, 40, 907
adición de Michael a metil vinil cetona, 910-911
contenido enólico, 916
en la síntesis por éster malónico, 907-910, 914
enolato, 894
Malonilcoenzima A, 1083, 1087-1089, 1103
Maltasa, 1059
Maltosa, 1059-1066, 1065
D-Manosa, 1044
conversión a D-Fructosa, 1068
epimerización, 1068
L-Manosa, 1067
Mapa del potencial electrostático, 17, 19-20
acetileno, 368, 373
ácido acético, 804, 808
ácido dodecanoico, 1080
ácido fórmico, 806
adenina, 1178
agua, 1008
aminoácidos, 1128
anilina, 925
benceno, 432, 487
bencino, 992
bromoclorofluorometano, 288
1,3-Butadieno, 398
1-Buteno, 717
caliceno, 479
catión alilo, 401
catión *ter*-Butilo, 144, 164
catión etilo, 164
catión isopropilo, 164
catión metilo, 164
catión propanoílo, 493-494
clorometano, 150
1-Cloro-4-nitrobenceno, 978
cloruro de acetilo, 842
cloruro de hidrógeno, 240
18-Corona-6, 674
diclorocarbeno, 609
enol de acetona, 764
enolato del malonato de dietilo, 894
estado de transición S_N2, 330
estearato de sodio, 812
etano, 60
etanol, 44
etilenglicol, 632
etileno, 192, 240, 373
fenol, 1004, 1008
ferroceno, 588
flúor, 18
fluoruro de hidrógeno, 18, 19, 20
fluoruro de metilo, 591
formaldehído, 712
formamida, 870
glicina, 1122, 1128
glucosa, 1039
hidrógeno, 18
hidruro de litio, 19
ion acetato, 810
ion etilenbromonio, 232
ion etóxido, 810
ion nitronio, 482, 487
metano, 30
metanol, 150, 659
metanotiol, 659
metilamina, 920, 924
metilentrifenilfosforano, 742
metil-litio, 591
ozono, 26
propanal, 717
puentes de hidrógeno entre éter dietílico y agua, 678-679
puentes de hidrógeno,
en ácido acético, 808
en etanol, 151-152, 154
en fenol, 1008
entre fenol y agua, 1008
tetrametilsilano, 528
2,2,2-Trifluoroetanol, 44
trióxido de azufre, 489
urea, 2
y complejo K+, 680
Markovnikov, Vladimir, 240
Mauveína, 5
Maxam, Allan, 1205
Mayo, Frank R., 246
McGwire, Mark, 1112
Mecanismo AdE3, 385
Mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica aromática, 985-989, 996
Mecanismo de eliminación-adición, 989-993, 997
Mecanismo E1, 209-211, 221-223
Mecanismo E2, 209-211, 214-221, 226-227, 353-355
Mecanismo S_N1, 161-162, 184, 343-346, 360 tabla
Mecanismo S_N2, 167-168, 184, 335-341, 360 tabla
Mecanismos, 4
AdE3, 397
adición aldólica, 770

adición de bromuro de hidrógeno a alquenos por radicales libres, 245-248, 277
adición de halogenuro de hidrógeno
a alquenos, 236-245, 303
a alquinos, 386
adición electrofílica
a 1,3-Ciclopentadieno, 415
a alquenos, 236-245, 249
apertura del anillo de epóxido, 691, 693
biosíntesis
ácidos grasos, 1087-1089
aminoácidos por transaminación, 1141-1144
colesterol, 1105-1108
terpenos, 1099-1105
ciclopropanación de alquenos, 608
cloración del metano, 175-177
condensación de Claisen, 898-899
conversión de enol en cetona, 387
α, de aldehídos y cetonas, 781-786, 787
degradación de Edman, 1152-1154
descarboxilación de ácido malónico, 831
deshidratación de alcoholes, 209-211, 225
deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, 216-223, 226-227
dimerización del 2-Metilpropeno, 270
eliminación
E1, 209-211, 221-223
E2, 209-211, 216-221, 226-227, 353-355
formación de dibromocarbeno a partir de bromoformo, 609
enolización, 777, 778
epoxidación, 266, 608
esterificación, 825-826
formación de acetales, 731-732, 1057
formación de cianohidrinas, 729
formación de enaminas, 740
formación de enlace peptídico promovida por DCCI, 1159
formación de éteres, 647
formación de iminas, 736
formación de un dialquilcuprato de litio, 605
glicosidación, 1058
halogenación,
adición a alquenos, 261-263, 312-314
alílica, de alquenos, 406-408
bromación de benceno, 490
cloración de metano, 175-177
formación de halohidrinas, 263-264
hidratación
aldehídos y cetonas, 726-728
alquenos, 251-252
alquinos, 387
reducción de aldehídos y cetonas por hidruro, 640
hidroboración-oxidación, 257-259
hidrogenación catalítica homogénea del propeno, 614-615
hidrogenación de alquenos, 235, 614
hidrólisis catalizada por carboxipeptidasa, 1169
hidrólisis,
amidas, 874-878
anhídridos de ácidos carboxílicos, 855
cloruros de acilo, 852
de péptidos,catalizada por enzimas, 1169
ésteres, 860-863
halogenuro alílico, 403-405
nitrilos, 880-881, 882
saponificación, 863-866
metátesis de olefinas, 618-619
nitración del benceno, 487-488
oxidación con ácido crómico, 653
oxidación de Baeyer-Villiger, 749
polimerización catiónica de 2-Metilpropeno, 1234
polimerización del estireno
aniónica, 1231
por radicales libres, 458
polimerización del etileno,
polimerización por coordinación, 620-621
polimerización por radicales libres, 270-272
ramificación en polietileno por transferencia de hidrógeno intramolecular e intermolecular, 1229-1230
reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno, 156-162, 165-168, 358-359, 361
reacción de Dieckmann, 900
reacción de Diels-Alder, 419
reacción de ésteres con aminas, 868
reacción de Wittig, 743
rearreglo de Claisen, 1023-1024
reducción de aldehídos y cetonas con borohidruro, 640
reducción de alquinos por sodio en amoniaco, 383
reducción de Birch, 448
replicación de ADN, 1196-1198
ruptura de éteres, 686
sustitución electrofílica aromática, 484-487, 517
acilación de Friedel-Crafts, del benceno, 495
alquilación de Friedel-Crafts, del benceno, 492
bromación del benceno, 490
nitración del benceno, 487-488
sulfonación del benceno, 489
sustitución nucleofílica aromática
adición-eliminación, 985-988, 996
eliminación-adición, 988-993, 997
sustitución nucleofílica en el acilo, 844, 849-850, 885-887
sustitución nucleofílica en el alquilo,
S_N1, 161-162, 184, 343-350, 360 tabla
S_N2, 167-168, 184, 335-341, 360 tabla
transferencia de protón, 156-159
Meisenheimr, Jacob, 1001
Melatonina, 869
Mendel, Gregor, 1190
Mentol, 186, 327, 635, 1098
Mercaptanos. *Véase* Tioles
6-Mercaptopurina, 1183
Merlic, Graig A., 565
Merrifield, R. Bruce, 1160-1162. *Véase también* Síntesis de péptidos en fase sólida
Meta (*m*)
compuestos aromáticos disustituidos, 441-442
grupos directores, 501-502, 504 tabla, 506-508, 519, 520
Metacrilato de metilo. *Véase* 2-Metilpropenoato de metilo
Metalocarbenos, 617
Metalocenos, 612, 625
Metano, 66-68
acidez, 40, 42, 374-375, 595-596
clatratos, 68
cloración, 169-170, 175-177
conversión en acetileno, 370
desplazamientos químicos (^{1}H y ^{13}C), 558
en la naturaleza, 68
enlace, 67-69, 96
estructura, 15, 67
mapa del potencial electrostático, 30
pK_a, 40, 42
propiedades físicas, 67
RPECV y geometría molecular, 31
Metanógenos, 68
Metanol, 148, 634
deshidrogenación, 722
desplazamientos químicos (^{1}H y ^{13}C), 558
distancias y ángulos de enlace, 149
esterificación, 824-826
mapa del potencial electrostático, 150, 659
momento dipolar, 150
nitración, 651
pK_a, 40, 43
preparación industrial, 634
propiedades, 634
RMN de ^{13}C, 960
Metanotiol
mapa del potencial electrostático, 659
pK_a, 40
Metaperyodato de sodio, 696-697
Metátesis de apertura de anillo, 619, 1227
Metátesis de olefinas, 616-619, 1227
Metátesis. *Véase* Metátesis de olefinas
Metil vinil cetona
en anillación de Robinson, 792, 796
reacción con malonato de dietilo, 910-911
Metilalumoxano (MAO), 620-621
Metilamina
basicidad, 926, 927
desplazamientos químicos (^{1}H y ^{13}C), 558
estructura y enlace, 924-925
mapa del potencial electrostático, 920
reacción con benzaldehído, 936
RMN de ^{13}C, 960
2-Metilbutano, 85. *Véase también* Isopentano
2-Metil-2-butanol
deshidratación, 207
preparación, 250
3-Metil-2-butanol
preparación, 256
reacción con cloruro de hidrógeno, 359
2-Metil-2-buteno
hidratación catalizada por ácidos, 250, 636
hidroboración-oxidación, 256
hidrogenación, 234
preparación, 207, 215, 222
reacción de
con bromuro de hidrógeno, 248
con cloruro de hidrógeno, 241
2-Metilciclohexano, deshidratación, 207
Metilciclohexano, conformaciones, 121-123
Metilenociclohexano, 742
1-Metilciclopenteno
adición de cloruro de hidrógeno, 240
hidroboración-oxidación, 257-259
Metilenotrifenilfosforano, 742, 745
mapa del potencial electrostático, 743
Metil-litio, 596
mapa del potencial electrostático, 591
2-Metilpentano, 76
bromación, 180
3-Metilpentano, 76
N-Metilpirrolidona, 873
2-Metilpropanal
acidez y pK_a, 40, 767, 768
reacción con *ter*-Butilamina, 754
RMN de ^{1}H, 751
2-Metilpropano, 76. *Véase también* Isobutano
acidez, 595
cloración, 180
desplazamientos químicos
^{13}C, 558
^{1}H, 539, 558
energías de disociación de enlace en, 173-174, 449

2-Metil-2-propanol, 155. *Véase también* Alcohol *ter*-Butílico
deshidratación catalizada por ácidos, 206
2-Metilpropeno. *Véase también* Isobuteno, Isobutileno
adición de bromuro de hidrógeno a, 240
adición de metanol a, 682
calor de combustión, 201
dimerización, 270
formación de bromohidrina, 263
hidratación, 250-251, 254
momento dipolar, 198
polimerización, 1233-1234
preparación, 206
2-Metilpropenoato de metilo
hidrólisis, 863
reacción con amoníaco, 839
L-Metionina, 697-698, 1125, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
y biosíntesis de proteínas, 1201
Metionina encefalina, 1146
Método científico, 244
Metóxido de sodio
reacción con halogenuros de arilo, 983-988
Mevalonolactona, 828, 840
Mezcla azeotrópica, 649, 733
Mezcla racémica, 293, 303, 320
resolución, 314-317, 322
Micela, 813, 864
Michael, Arthur, 792
Microondas, 530, 586
Miescher, Johann, 1190
Migración del metilo
en biosíntesis del colesterol, 1106-1107
en deshidratación de alcoholes, 211-214
Minimización de energía de tensión, 113
Mioglobina, 1170
Miosina, 1164
Mirceno, 1096
Mitscherlich, Eilhardt, 434
MM3, 113
Modelos espaciales, 30, 340
Modelos moleculares y modelado, 30, 113-114
Modelos. *Véase* Modelos moleculares y modelado
Moléculas aquirales, 288, 319
elementos de simetría, 292
formas meso, 308-310
Moléculas quirales, 288-291, 318-319
con un centro de quiralidad, 290-291, 318, 319
con varios centros de quiralidad, 306, 314, 321-322
configuración absoluta, 295, 320
formación, en reacciones químicas, 303-306, 312-314, 321
fórmulas de proyección de Fischer, 299-300, 307, 309, 321
Momento dipolar, 18-19, 52
ácidos carboxílicos, 808
agua, 150
alcanos, 84
alcoholes, 150
aldehídos y cetonas, 716, 789
amidas, 870-871
1-Butanol, 678
clorobenceno, 981
clorociclohexano, 981
cloroeteno, 200
clorometano, 150
trans-1-Cloropropeno, 200
1,2-Dicloroetano, 142
diclorometano, 33
ésteres, 857
etanol, 151
éter dietílico, 677-678
etileno, 200
fluoroetano, 151
halogenuros de alquilo, 150
isómeros del buteno, 201
metanol, 150
pentano, 678
propanal, 716
propano, 151
propeno, 200
tetracloruro de carbono, 33
y geometría molecular, 33-34
Momentos dipolares moleculares. *Véase* Momento dipolar
Moncado, S., 1171
Monensina, 681
3′-5′-Monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico), 1186
5′-Monofosfato de adenosina, 1185
Monómero, 270, 1218
Monosacárido, 1040. *Véase también* Carbohidratos
Monoterpeno, 1096
Monóxido de carbono
enlace con hemoglobina y mioglobina, 1171-1172
reacciones, 610, 634, 722
Monóxido de nitrógeno, 1171, 1186
Morfina, 932
Morfolina, 754
Mullis, Kary B., 1206
Multifideno, 326
Multipletes. *Véase también* Desdoblamiento espín-espín
en espectros de RMN de ^{13}C, 575, 595
en espectros de RMN de ^{1}H, 545-546, 580-581
Mundo de ARN, 1202
Murad, F., 1171
Muscarina, 326
Mutarrotación, 1052-1053, 1073

---

n (prefijo), 71, 74
NAD, NAD+, NADH, NADPH. *Véase* Dinucleótido de nicotinamida y adenina
Naftaleno, 433, 443-444
sustitución electrofílica aromática en, 515
2-Naftol, nitrosación, 1015
Nailon, 5, 878, 1235
Nanotubos, 446
Naproxeno, 302
Natta, Giulio, 272-273, 619-621, 625
Neomentol, 186
Neopentano, 72. *Véase también* 2,2-Dimetilpropano
Neopreno, 5, 418
Neurotransmisores, 932-933, 1140, 1141
Newman, Melvin S., 108
Nicotina, 56, 301, 932
Ninhidrina, 1137
Níquel carbonilo, 610
Níquel, catalizador de hidrogenación, 234, 438, 637-638
Nirenberg, Marshall, 1214
Nitración
acetanilida, 949
acetofenona, 513
ácido *p*-metilbenzoico, 512
benceno, 485, 487-488, 514
benzaldehído, 506-507, 936
p-ter-Butiltolueno, 511
clorobenceno, 509
p-Cresol, 1015
fenol, 503
fluorobenceno, 518
p-Isopropilacetanilida, 948
tolueno, 497-501, 514
(trifluorometil)benceno, 497, 498, 501-502
m-Xileno, 511
Nitrato de metilo, 651
Nitrilos. *Véase también* Cianohidrinas
absorción en infrarrojo, 883
α-Amino, como intermediarios en la síntesis de Strecker, 1136
hidrólisis, 821-822, 835-836, 880-881, 882
nomenclatura, 845
preparación de
a partir de halogenuros de alquilo, 333, 354, 822, 880
a partir de sales de arildiazonio, 955, 968
por deshidratación de amidas, 879
reacción con reactivos de Grignard, 881-882
reducción, 940, 964
p-Nitroanilina
basicidad, 929
bromación, 966
preparación, 948-949
m-Nitroanilina, diazoación, 955, 966, 967
o-Nitroanilina, diazoación, 968
Nitrobenceno
preparación,
sustitución electrofílica aromática en, 508, 981
m-Nitrofenol,
acidez, 1010, 1011
preparación, 967, 1013
o-Nitrofenol,
acidez, 1010
puentes de hidrógeno intramoleculares, 1007
reacción con
anhídrido acético, 1017-1018, 1029
bromuro de butilo, 1029
p-Nitrofenol
acidez, 1010
ésteres, en formación del enlace peptídico, 1158, 1160
Nitrosación
aminas, 950-952, 966-968
fenoles, 1015
Nitrosaminas, 950
N-Nitrosodimetilamina, 950
N-Nitrosonornicotina, 950
N-Nitrosopirrolidina, 950
Nobel, Alfred, 651
Nombres comunes. *Véase* Nomenclatura
Nombres genéricos de fármacos, 75
Nombres triviales. *Véase* Nombres comunes
Nomenclatura
β-Cetoésteres, 897
clase funcional, 147-149, 182
desarrollo histórico, 75
IUPAC
ácidos carboxílicos, 806-807
alcadienos, 409
alcanos, 74-82, 98-99 tabla
alcoholes, 148-149, 182
aldehídos, 713-715, 752
alquenos, 192-193, 224
alquinos, 370-371
amidas, 845
aminas, 922-924, 962
anhídridos de ácidos carboxílicos, 844
cetonas, 715-716, 752
cicloalcanos, 81-82, 99 tabla
compuestos organometálicos, 590, 622
derivados del benceno, 441-443

dioles, 643-644
epóxidos, 265, 676
ésteres, 844-845
éteres, 675-676
grupos alquilo, 77-79, 99 tabla
halogenuros de acilo, 844
halogenuros de alquilo, 147-148, 182
lactonas, 827-829
nitrilos, 845
nucleósidos, 1134
polímeros, 1218-1219, 1240-1241
sistemas de anillos bicíclicos, 132-133
sulfuros, 676
tioles, 658
nombres comunes
ácidos carboxílicos, 836
alcanos, 74
alcoholes, 148
alquenos, 192-193
grupos alquenilo, 193
grupos alquilo, 77-79, 99
notación estereoquímica
cis y *trans*, 124
D-L, 298, 1040-1045, 1072
eritro y treo, 307
E-Z, 197-199, 224
R-S, 296-298
sustituyente, 147-149, 182
Nomenclatura de clase funcional,
alcoholes, 148
cetonas, 715-716
éteres, 675-676
halogenuros de alquilo, 147-148
Nomenclatura sustitutiva, 147-149, 182
Nomex, 899, 1235
Norepinefrina, 697, 1141
Noretindrona, 1111
Noyori, Ryoji, 615-616, 645
Nucleófilos, 50, 160-162, 167-168, 332-334
reactividad relativa, 341-343
solvatación y reactividad, 343, 352
Nucleósidos, 1183-1185
Nucleosomas, 1195
Nucleótidos, 1185-1186, 1188-1189, 1210. *Véase también* Ácido desoxirribonucleico; Ácido ribonucleico
Número atómico, 9
y nomenclatura estereoquímica, 197-198
Número cuántico principal, 10
Número de onda, 566
Números cuánticos, 10

Octanaje de las gasolinas, 83
Octano, estabilidad relativa de isómeros, 87-88
2-Octanol, 359, 598
Olah, George A., 86
Olefina, 194. *Véase también* Alquenos
α-Olefinas lineales, 619, 630, 722
α-Olefinas. *Véase* α-Olefinas lineales
Oligómero, 1221
Oligonucleótido, 1189
Oligosacárido, 1040
Ondas de radio, 530
Opsina, 739
Orbital molecular más alto ocupado. *Véase* HOMO
Orbitales frontera, 422
Orbitales híbridos. *Véase* Hibridación de orbitales,
Orbitales moleculares
anión ciclopentadienilo, 467
[10]anuleno, 463
benceno, 440-441, 461-462
1,3-Butadieno, 423
catión alilo, 431
catión cicloheptatrienilo, 465-466
ciclobutadieno, 461-462
ciclooctatetraeno, 461-462
cis,trans-1,3-Ciclooctadieno, 571
enlace y antienlace, 65-67
etileno, 422
frontera, 422
hidrógeno, 65-66
más alto ocupado (HOMO), 422, 571
más bajo ocupado (LUMO), 426, 571
π y π*, 422-423. 571-572
σ y σ*, 65-66, 422
y sustitución nucleofílica bimolecular, 338
Orbitales,
atómicos, 10-12, 50
híbridos, 67-69, 91-95, 96
moleculares (*véase* Orbitales moleculares)
Organoboranos, 255-256, 257-259
Ortiga, alergenos, 1033
Oxafosfetano, 743
Oxano, 647, 676
Oxazol, 470
Oxidación con ácido crómico
alcoholes, 651-653, 665, 720, 820
alquilbencenos, 449-451, 475, 820
fenoles, 1024
Oxidación de Baeyer-Villiger, 747-750, 756, 858
Oxidación. *Véase también* Epoxidación; Hidroxilación de alquenos; Ozonólisis
alcoholes, 651-657, 665, 719-722, 820
aldehídos, 747, 755, 820
alquilbencenos, 451-453, 475, 819, 820
biológica, 291, 444-448, 453, 655-656
carbohidratos, 1064-1067, 1074
cetonas, 747-750, 756
dioles vecinales, 657, 665
fenoles, 1024-1026, 1030
Oxidación-reducción en química orgánica, 88-91, 100
Óxido de deuterio, 189, 553, 786-787, 833
Óxido de etileno, 134, 265, 274, 676. *Véase también* Oxirano
estructura, 677
momento dipolar, 677
preparación industrial, 274, 654
reacciones con nucleófilos, 642-643, 663, 689-690, 692-693
Óxido de mercurio(II), 387
Óxido de mesitilo, 788
Óxido de plata, 945, 1024, 1030
Óxido de propileno, 274. *Véase también* 1, 2-Epoxipropano
Óxido nítrico. *Véase* Monóxido de nitrógeno
Óxidos de areno, 445, 1142
Oxígeno
almacenamiento y transporte biológico, 1170-1172
marcadores isotópicos, 824, 862-863, 864-865
Oximas, 737
Oxirano, 676. *Véase también* Óxido de etileno
Oxitocina, 1146-1148
3-Oxobutanoato de etilo. *Véase* Acetoacetato de etilo
Oxolano, 676. *Véase también* Tetrahidrofurano
Ozónido, 266
Ozono, enlace en, 25-27, 266
Ozonólisis
alquenos, 266-268, 277, 720
alquinos, 388-389

Paladio
catalizador de hidrogenación, 234, 637-638
Paladio de Lindlar, 381-382, 391
Papaína, 1149
Par zinc-cobre, 606
Pares de bases, 1191-1193
Paso de iniciación, 170, 175-176, 246-247, 272
Paso de propagación, 175-177, 185, 246-247, 450
Paso de terminación, 176-177
en polimerización de alquenos, 1227-1228, 1241
Paso determinante de la velocidad, 161
Pasteur, Louis, 314
Pauling, Linus, 4, 18
e hibridación orbital, 67, 69
escala de electronegatividad, 19
y estructura de péptidos, 1163
PCB. *Véase* Bifenilos policlorados.
PCC. *Véase* Clorocromato de piridinio
PCR. *Véase* Reacción en cadena de polimerasa
PDC. *Véase* Dicromato de piridinio
Pedersen, Charles J., 679
Penicilina G, 874
1,3- y 1,4-Pentadieno, estabilidades relativas, 409-410
2,3-Pentadieno, enantiómeros, 413
Pentano, 74, 85
conformación, 114
n-Pentano, 71. *Véase también* Pentano
Pentanoato de etilo, condensación de Claisen, 904
2,4-Pentanodiona
alquilación en α, 776
contenido de enol, 780
pK_a, 40, 768
1-Pentanol
esterificación, 664
reacción con cloruro de tionilo, 183
3-Pentanol, deshidratación, 209
3-Pentanona
cianohidrina, 753
espectro de masas, 752
Pentanonitrilo
hidrogenación, 940
preparación, 934-935
Pentóxido de fósforo, 879
Péptidos, 1144-1168. *Véase también* Proteínas
análisis de aminoácidos, 1148-1149
análisis de grupo final, 1149-1154
clasificación, 1123
estructura, 1123, 1144-1148
hidrólisis, 1149
síntesis, 1154-1162
Perclorato de trifenilmetilo, 455
Perkin, William Henry, 5
Permanganato de potasio
oxidación de alcoholes, 652, 820
oxidación de aldehídos, 820
oxidación de alquilbencenos, 452, 475, 820
Peróxido de benzoílo, 451
Peróxido de hidrógeno
conformaciones, 107
oxidación de organoboranos con, 255-256, 258-259
oxidación de sulfuros de dialquilo con, 696
Peróxidos
iniciadores de reacciones por radicales libres, 246-247, 451, 1226, 1227
intermediarios en biosíntesis de icosanoides, 1093-1094
por oxidación de éteres, 684
Petróleo, 82-83
PGE_1, PGE_2, $PGF_{1\alpha}$, PGG_2 y PGH_2. *Véase* Icosanoides
Pico base, 574

Picrocrocina, 1113
hidroboración-oxidación, 257
hidrogenación, 238
α-Pineno, 191, 1102
β-Pineno, 1102
Piperidina, 134, 851, 930, 942
Piretrinas, 1117
Piridina, 469
basicidad, 41, 930
catalizador de acilación, 649-650, 851
enlace en, 470-472
pK_a del ácido conjugado, 39, 41
sustitución electrofílica aromática en, 515-517
Pirimidina(s), 1180-1183, 1209
nucleósidos de, 1183-1185, 1210
nucleótidos, 1185-1186, 1210
polinucleótidos, 1188-1189, 1211
puentes de hidrógeno en, 1191
Pirocatecol, 1006, 1023
Pirofosfato de 3-metil-2-butenilo. *Véase* Pirofosrato de dimetilalilo; Pirofosfato de isopentenilo
Pirofosfato de dimetilalilo, 1099
Pirofosfato de isopentenilo, 1099-1105, 1115
Pirofosfato de nerilo, 1101
Pirrol, 469
enlace en, 470-472
sustitución electrofílica aromática en, 515-517
Pirrolidina, 134
acetilación, 936
enamina, 741, 944
Pirrolisina, 1127
pK_a, 37. *Véase también* Acidez
pK_b, 41. *Véase también* Basicidad
Planck, Max, 530
Plano de simetría, 292
cis-1,2-Dibromociclopropano, 310
en meso-2,3-Butanodiol, 308-309
Platino, catalizador de hidrogenación, 234, 275, 438, 637-638
PLP. *Véase* 5′-Fosfato de piridoxal
Polarímetro, 293-294
Polarizabilidad, 153
Poli(ácido glicólico), 1236
Poli(ácido láctico), 1236
Poliacrilamida, 1219
Poliacrilonitrilo, 234
Poliamidas, 878-879, 1221-1235, 1242
Poliaminas, 933
Policarbonatos, 1237, 1242
Poli(cloruro de vinilo), 193, 273, 274, 1218
reciclado, 1224
Poliésteres, 879, 1236-1237
Poliestireno, 273, 274, 457-458, 1227
por polimerización aniónica, 1231
reciclado, 1224
Poli(etilenglicol), 1219
Poli(metacrilato de metilo), 1225
Poli(óxido de etileno), 1219
Poli(tereftalato de etileno), 1224, 1236
Poliéteres, 679-682
Polietileno, 270-272, 273, 274, 619-621, 625
alta densidad (HDPE), 1222, 1224
baja densidad (LDPE), 1222, 1224
Polietileno de alta densidad (HDPE), 1222, 1224-1225
Polietileno de baja densidad (LDPE), 1222, 1224-1225
Poliisobutileno, 1233-1234
Poliisopreno, 273, 418
Polimerización
aniónica, 1231-1233
catiónica, 270, 1233-1234
coordinación, 272-273, 317-318, 418, 619-621, 625
polímeros de condensación, 878-879
por radicales libres, 270-272, 1228-1230
Polimerización aniónica, 1231-1233, 1239, 1242
Polimerización catiónica, 1233-1234
Polimerización con crecimiento por pasos, 1219, 1221-1222
Polimerización por coordinación, 272-273, 418, 619-621, 625, 1227
Polimerización por crecimiento de cadena, 1219, 1221-1222
Polímero sindiotáctico, 317-318, 322
Polímero termofijo, 1219
propiedades, 1225
Polímero termoplástico, 1219
propiedades, 1225
Polímero vivo, 1231-1233
Polímero(s), 270-274, 278, 1216-1245. *Véase también* Polimerización
clasificación, 1219-1226
copolímeros, 1238-1240
cristalinidad, 1222-1223
definición, 1217
dienos, 418, 1227
estereorregulares, 317-318, 322, 619-621, 625
nomenclatura, 1218-1219, 1240-1241
poliamidas, 878-879, 1234-1235, 1242
policarbonatos, 1237, 1242
poliésteres, 879, 1236-1237, 1242
poliuretanos, 1237-1238, 1243
reciclamiento, 1224
temperaturas de transición vítrea y de fusión, 1225
unidad repetitiva en, 1218
vinílicos, 273
vivos, 1231-1233
Polímeros atácticos, 318, 619
Polímeros de adición, 273, 1219-1220, 1226-1234
Polímeros de aramida, 878-879, 1221, 1235
Polímeros de cadena cruzada, 1219, 1222-1223, 1225
Polímeros estereorregulares, 317-318, 322, 620
Polímeros isotácticos, 317-318, 620
Polímeros lineales, 1219, 1222-1223
Polímeros ramificados, 1219, 1222-1223, 1228-1230
Polinucleótidos, 1189. *Véase también* Ácidos nucleicos
Poliolefina, 1220
Polipéptido, 1123. *Véase también* Péptidos; Proteínas
Polipropileno, 273, 274
estereorregular, 317-318, 620, 1225
reciclado, 1224
Polisacárido, 1040, 1060, 1063, 1073
Politetrafluoroetileno, 1219. *Véase también* Teflon
Poliuretanos, 274, 1237-1238, 1243
Poreda, Robert J., 446
Porfirina, 1170
Postulado de Hammond, 158-159, 181, 242, 486
Potencial de ionización. *Véase* Energía de ionización
Pott, Sir Percivall, 445
Prelog, Vladimir, 198
Preparación industrial
acetaldehído, 654, 722
acetileno, 370
acetona, 722, 1012, 1034
ácido acético, 818-819
ácido tereftálico, 819
alcohol isopropílico, 249
aldehídos, 722
benceno, 434
1,3-Butadieno, 413-414
clorometanos, 170
1,2-Epoxipropano, 689
estireno, 455, 493
etileno, 194, 205
fenol, 983, 1012, 1034
formaldehído, 634, 722
metanol, 634
óxido de etileno, 274, 654
propeno, 192, 205
Priestley, Joseph, 418
Principio de exclusión de Pauli, 10-11
Principio de LeChâtelier, 252-253, 617
Pristano, 101
Proceso Oxo. *Véase* Hidroformilación
Productos petroquímicos, 6, 194
Progesterona, 1111
L-Prolina, 1124, 1125, 1129, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Prontosil, 958
1,3-Propadieno. *Véase* Aleno(s)
Propanal, 716, 717
Propano
análisis conformacional, 113
deshidrogenación, 194, 205
desplazamientos químicos
^{13}C, 558
^{1}H, 537
en el gas natural, 66
energías de disociación de enlace en el, 172-173
fuerzas de atracción en, 151
momento dipolar, 151, 926
Propanoato de etilo
condensación de Claisen, 899
saponificación, 864
Propanoato de metilo
en condensación mixta de Claisen, 902
espectro de RMN de ^{1}H, 883-884
2-Propanol, 148. *Véase también* Alcohol isopropílico
Propeno, 192
adición de ácido sulfúrico a, 249
calor de hidrogenación, 236, 409-410
cloración alílica, 406-407
como compuesto químico industrial, 274
distancias de enlace en, 195, 373, 411
energía de disociación de enlace, 406, 449
epoxidación, 303
estructura, 195
momento dipolar, 200
polimerización, 272, 317-318, 620
velocidad de hidratación, 251
Propiedades ácido-base de aminoácidos, 1132-1134
Propiedades físicas. *Véase* el vocablo de la clase específica de compuesto.
Propiedades nodales
orbitales *p*, 11
orbitales π y reacciones pericíclicas, 422-425
Propilenglicol, 644
Propileno, 192. *Véase también* Propeno
Propranolol, 707
Proquiral,
Prostaciclinas, 1094
Prostaglandinas, 147, 805, 1092-1096
Protección de núcleos en espectroscopia de RMN, 535-541, 557-559. *Véase también* Desplazamiento químico
Proteína portadora de acetoacetil acilo, 1089
Proteína portadora de acilo, 1087-1089

Proteínas,
análisis de aminoácidos, 1148-1149
biosíntesis, 1201
estructura
cuaternaria, 1170-1172, 1174
primaria, 1148-1154, 1173
secundaria, 1163-1165, 1174
terciaria, 1165-1168, 1174
hidrólisis, 1149
síntesis, 1154-1162
Proteínas fibrosas, 1165-1166
Proteínas globulares, 1165-1166
Protones diasterotrópicos, 545, 551
Proyecciones de Newman, 108-109, 112, 117
Pseudoiononas, 1119
Puente salino, 1167
Puentes de hidrógeno, 151
ácidos carboxílicos, 808
ADN, 1191-1194
alcoholes, 151-154, 182
amidas, 870-871
aminas, 926
entre éteres y agua, 678-679
fenoles, 1007-1008
intramoleculares,
ácido peroxiacético, 226
enol de 2,4-pentanodiona, 780
ion salicilato, 1019
o-nitrofenol, 1007
péptidos y proteínas, 1163-1164, 1167
y efectos del disolvente sobre la velocidad de sustitución nucleofílica, 352
Punto isoeléctrico, 1133, 1135
Punto isoiónico. *Véase* Punto isoeléctrico
Puntos de ebullición
ácidos carboxílicos, 808
alcanos, 66-67, 83-86, 857
alcoholes, 150-152, 182, 857
amidas, 870-871
aminas, 926
ésteres, 857
halogenuros de alquilo, 150-153, 182
tioles, 658
y fuerzas intermoleculares de atracción, 83-86, 150-153, 718, 870-871
y puentes de hidrógeno intramoleculares, 1007
Purcell, Edward, 532
Pureza óptica, 294
Purina(s), 470, 1180-1183, 1209
nucleósidos de, 1183-1185, 1210
nucleótidos, 1185-1186, 1210
polinucleótidos, 1188-1189, 1211
puentes de hidrógeno en, 1191
Púrpura de Tiro, 5, 56, 982
Putrescina, 933

Química orgánica,
antecedentes históricos, 2-7
definición, 2
Química verde, 654
Quimotripsina, 1149
Quinina, 932
Quinolina, 469
Quinonas, 1024-1026, 1030
Quiral, definición, 288
Quitina, 1065

Racemización de aminoácidos, 1131-1132
Racemización,
e interconversión silla-silla, 311
en reacciones S_N1, 347-348
vía enol, 787-788
Radiación electromagnética, 530-531
Radical bencilo, 447, 449-451
Radical butilo, 178-179
Radical *sec*-butilo, 178-179
Radical *ter*-butilo, 172, 174
Radical isopropilo, 172-173
Radical libre, 170-171, 184-185
alílico, 399, 406-408, 426
bencílico, 449-451
combinación y desproporción, 1228-1229, 1241
como intermediarios en
adición de bromuro de hidrógeno a alquenos, 245-248, 277
halogenación alílica, 406-408, 426
halogenación bencílica, 449-451
halogenación de alcanos, 169-181, 185
polimerización de alquenos. *Véase* Polietileno; estabilización por grupos alquilo, 171-175, 185
enlaces en, 171-172, 185
reacciones en cadena, 175-181, 185
Radical metilo
estructura y estabilidad, 171
intermediario en cloración del metano, 175-177
Radical propilo, 172
Radicales alquenilo, 382-384
Radicales aniónicos intermediarios,
reacción de halogenuros de alquilo con metales, 592-593, 594
reducción de alquinos con metal-amoniaco, 382-384
reducción de Birch, 448
Radicales catiónicos en espectrometría de masas, 573
Radio de van der Waals, 85, 110
L-Ramnolactona, 1074
L-Ramnosa, 1074
Raquitismo, 1109
Rayos X, 530
Reacción (reactivo) de Simmons-Smith, 606-608
Reacción concertada, 156
eliminación bimolecular, 216-221, 226-227
reacción de Diels-Alder, 419
sustitución nucleofílica bimolecular, 167-168, 336-341, 360
y simetría orbital, 423-425
Reacción de Dieckmann, 900-901, 914
Reacción de Diels-Alder, 418-425, 427
análisis de simetría orbital, 423-425, 427
bencino, 994, 997
Reacción de Friedel-Crafts,
acilación
anisol, 518, 720
benceno, 493-497, 512, 514
bromobenceno, 513, 982
con anhídridos de ácidos carboxílicos, 495-496, 982
con cloruros de acilo, 485, 493-495, 1016
2-Etilacetanilida, 949
fenol, 1016
furano, 516
mecanismo, 495
naftaleno, 515
p-Xileno, 510
alquilación
alcance y limitaciones, 519 tabla
benceno, 491-493, 518
con alcoholes, 1015
con alquenos, 493
con halogenuros de alquilo, 485, 491-493, 518
o-Cresol, 1015
Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky, 829-830, 836
Reacción de Kolbe-Shmitt, 1018-1020, 1029
Reacción de Michael, 792, 910-911, 915. *Véase también* Adición conjugada
Reacción de Schiemann, 963-964, 967
Reacción de sodio con
alquinos, 382-384, 391
arenos, 447-449, 474
Reacción de Wittig, 741-745, 754
Reacción en cadena de polimerasa (PCR), 1206-1209
Reacción endotérmica, 13
relación con energías de enlace, 177
Reacción espontánea, 253
Reacción exotérmica, 13, 86
relación con energías de enlace, 177
Reacción heterogénea, 234
Reacciones ácido-base, 46-49, 53, 374-377, 594-596, 659, 766-769, 926-927
Reacciones de adición. *Véase también* Aldehídos; Alquenos; Alquinos; Dienos; Cetonas
a aldehídos y cetonas, 723-765
a aldehídos y cetonas α,β-Insaturados, 789-791, 795
a alquenos, 238-245, 248-268, 270-271, 275-277, 312-314
a alquilbencenos, 456-457, 475
a alquinos, 384-388, 392 tabla
a dienos conjugados, 414-417, 427
adición 1,2 comparada con adición 1, 4, 414-417, 427, 789-791
adición anti,
adición syn, 237, 257, 266, 276, 314, 381-382
alquenilbencenos, 456
alquenos, 233-238, 240-244, 275, 277, 314
alquinos, 381-382, 384-386, 391, 392
cicloadición de Diels-Alder, 418-425, 427, 994
dienos, 409-410
electrofílicas, 237, 260, 263-264, 276, 313, 382-384, 388
hidrogenación
nucleofílica
radicales libres, a alquenos, 245-248, 270-272, 277
y la regla de Markovnikov
Reacciones de eliminación, 190-235
α, 609
anti, 215-216, 223
β, 205-907
competencia con sustitución, 353-355, 360
deshidratación de alcoholes, 205-214, 225-226, 414, 455
deshidrogenación de alcanos, 194, 205-206 413-414, 455
deshidrohalogenación de dihalogenuros geminales y vecinales, 379-380, 390
deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, 214-223, 226-227, 414, 455
efectos isotópicos, 220-221, 227
eliminación de Hoffmann, 945-947, 965
en la preparación de
alquenilbencenos, 455
alquenos, 194, 205-223, 225-226
alquinos, 379-380, 390
dienos, 413-414, 427
mecanismo E1, 209-211, 221-223, 227
mecanismo E2, 209-211, 216-220, 226-227, 353-355
regla de Zaitsev, 207-209, 215, 225
Reacciones de Sandmeyer, 953, 955, 968, 981

Reacciones de sustitución, 49, 156-168, 330-367
alílica
nucleofílica, 402-405, 425
radical libre, 406-408, 426
sales de arildiazonio, 953-957, 967-968
bencílica
electrofílica aromática, 482-527
nucleofílica, 453-455, 474
nucleofílica alifática, 161-162, 167-168, 330-367
nucleofílica aromática, 983-993, 996-997, 1021
nucleofílica en acilo, 842-895
radical libre, 449-451, 475
Reacciones de transferencia de acilo. *Véase* Sustitución nucleofílica en el acilo
Reacciones de transferencia de protón. *Véase* Reacciones ácido-base
Reacciones estereoespecíficas, 313-314
adición de halógeno a alquenos, 260, 276, 312-314
adición de halógeno a alquinos, 388
apertura del anillo de epóxido, 691, 694
eliminación bimolecular (E2), 219-220
eliminación de Hofmann, 946
epoxidación de alquenos, 264-266, 276, 313, 686-687
formación de epóxidos a partir de bromohidrinas, 688-689
hidroboración de alquenos, 257, 276
hidrogenación de alquenos, 237, 314
hidrogenación de alquinos, 381-382, 391
hidroxilación de alquenos, 644-645, 694
oxidación de Baeyer-Villiger, 747-750
reacción de Diels-Alder, 420
reacción de Simmons-Smith, 607
sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), 337-338, 357-358, 360 tabla
Reacciones estereoselectivas, 237, 314
adición a grupos carbonilo, 745-746
deshidratación de alcoholes, 209
deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, 216
epoxidación, 687
hidratación de ácido fumárico catalizada por enzimas, 305
hidrogenación de alquenos, 237, 314
reducción de alquinos con metal-amoníaco, 382-384, 391
Reacciones pericíclicas, 419, 1024
Reactivo de Benedict, 1064-1065, 1072
Reactivo de Sanger. *Véase* 1-Fluoro-2,4-dinitrobenceno
Reactivos de Gilman. *Véase* Diorganocupratos de litio
Reactivos de Grignard
acetilénicos, 596, 599-600
basicidad, 594-596, 623
preparación, 593-594, 622
reacciones
carboxilación, 820-821, 835
con aldehídos y cetonas α,β-insaturados, 789
con aldehídos, 598, 623, 721, 723
con cetonas, 598, 602, 623, 723
con epóxidos, 642-643, 663, 689, 692
con ésteres, 603-604, 623, 637, 859
con formaldehído, 598, 601, 623, 636
con nitrilos, 881-882, 887
Reactivos de organolitio
basicidad, 594-596, 623
preparación, 592-593, 622
reacción con
aldehídos y cetonas, 596-598, 623, 624, 636
epóxidos, 642-643
nitrilos, 881-882
Rearreglo
adición electrofílica a alquenos, 244-245
alílico, 403, 416-417, 425
alquilación de Friedel-Crafts, 492, 519
de Claisen, 1023-1024, 1030
de Fries, 1018
deshidratación de alcoholes, 211-214, 225-226
oxidación de Baeyer-Villiger, 747-750, 858
reacción de alcoholes con halogenuros de hidrógeno, 359, 361
reacciones S_N1, 348-350
sigmatrópico, 1024
Reconocimiento quiral, 301
Reducción, 88-91. *Véase también* Hidrogenación; Hidrogenólisis
ácidos carboxílicos, 641, 663, 719, 823
aldehídos y cetonas, 635, 637-641, 643, 663, 723
amidas, 941, 964
azidas, 939-940, 964
carbohidratos, 1063-1064, 1074
Clemmensen, 496-497, 514, 723
ésteres, 642, 663
grupos carbonilo, agentes para, 663 tabla
grupos nitro, 940, 964
iminas, 942-943
nitrilos, 940, 964
reducción de alquinos con metal-amoniaco, 382-384
sales de arildiazonio, 955-957, 968
Reducción con metal-amoniaco de
alquinos, 382-384, 391
arenos (*véase* Reducción de Birch)
Reducción de Birch, 447-449, 474
Reducción de Clemmensen, 496-497, 514, 723
Reducción de Wolff-Kishner, 496-497, 723
Refinación del petróleo, 82-83
Reformación, en la refinación del petróleo, 82-83
Región de huellas digitales del espectro de infrarrojo, 566
Regioselectividad
adición de bromo a 1,3-Butadieno, 417
adición de halogenuros de hidrógeno a 1,3-Butadieno, 414-417
adición electrofílica a alquenos, 241-244, 249, 250-252, 255-257, 263-264, 275-277
apertura del anillo de epóxido, 689-694, 703-704
deshidratación de alcoholes, 208, 225, 414, 426, 455
deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, 215-216, 222, 225, 414, 455
eliminación de Hofmann, 945-946, 965
halogenación alílica, 406-408, 426
hidratación de alquinos, 386-388, 392
hidroboración-oxidación, 255-257, 276
sustitución electrofílica aromática, 497-517
sustitución nucleofílica aromática, 989-993
y la regla de Markovnikov, 241-244, 275, 276
y la regla de Zaitsev, 207-209, 225
y regioespecificidad, 314
Regla
de 18 electrones, 611
de desdoblamiento *n* + 1, 546, 552
de Hofmann, 946
de Hückel, 460-468, 470-472, 474-475
de Hund, 11-12
de Markovnikov, 240
en adición
a alquenos, 240-244
a alquinos, 384-386, 387, 392
de primer punto de diferencia, nomenclatura IUPAC, 80, 443, 922
de Zaitsev, 207-209, 215, 224, 225
del isopreno, 1096-1098
del nitrógeno, 578
del octeto, 15, 51
Reglas de Ginebra, 75
Reglas de Liege, 75
Reglas de secuencia
estereoquímica de alquenos, 197-199, 224
notación *R-S*, 296-298, 321
Reglas de Woodward-Hoffmann, 425
Relación de carga a masa (m/z), 573
Rendimientos en reacciones químicas, 155
Repulsión 1,3-Diaxial, 122
Repulsión de pares electrónicos en la capa de valencia
y geometría molecular, 31-32, 52
Resinas alquídicas, 1236
Resolución enzimática, 317, 344
Resolución óptica. *Véase* Resolución
Resolución, 314-317, 322
enzimática, 317, 344
Resonancia, 4, 25-29, 52
ácido benzoico protonado, 826
ácido fórmico, 808
ácidos carboxílicos, 808
aldehídos y cetonas, 506-507, 717
amidas, 848
anilina, 925
aniones ciclohexadienilo, 985-988
aniones de β-Cetoésteres, 897
aniones fenóxido, 1009, 1011, 1019
benceno, 436-437
carbocationes alílicos, 400-402
carbocationes bencílicos, 454
cationes ciclohexadienilo, 485, 498-502, 505, 506, 510, 515
cetona protonada, 727
compuestos carbonílicos α,β-Insaturados, 789
derivados de ácidos carboxílicos, 847-848
fenol, 1007
iones enolato, 766, 768, 896
p-Nitroanilina, 929
ozono, 25-27, 266
purinas y pirimidinas, 1180-1181
radical alilo, 405
radicales bencílicos, 449-450
reglas para, 28-29 tabla
Resorcinol,1006
acetilación, 1017
Retención de la configuración, 258-259
en acilación de alcoholes, 650
en hidrólisis de ésteres, 865
en oxidación de Baeyer-Villiger, 747-750
Retinal, 739
Retinol, 739
Reversibilidad microscópica, 252
Ribavarina, 1185
9-β-D-Ribofuranosiladenina. *Véase* Adenosina
Ribonucleasa, 1161, 1165
1-β-D-Ribofuranosiluracilo. *Véase* Uridina
Ribosoma y rARN, 1200-1201
Ribozima, 1201
Roberts, John D., 990
Robinson, Sir Robert, 4, 436
D-Ribulosa, 1053
Rodio, catalizador de hidrogenación, 234
Rodopsina, 739
Rojo de metilo, 957
Rotación específica, 294
Rotámero, 108. *Véase también* Conformación(es)

RPECV y geometría molecular, 31-32
RPECV. *Véase* Repulsión de pares electrónicos en la capa de valencia
Ruptura con ácido peryódico
anti- y syn-Periplanar, 220
carbohidratos, 1071-1072, 1075
dioles vecinales, 657, 665
Ruptura heterolítica de enlace, 172, 332
Ruptura homolítica de enlace, 172
Ruptura retro-aldólica, 1069
Ruzicka, Leopold, 1097

S (símbolo de la entropía), 125
Sabatier, Paul, 234, 593
Sabineno, 1119
Sacarina, 1061
Sacarosa, 1040, 1060, 1065
octaacetato, 1075
S-adenosilmetionina, 344, 697-698
Safranal, 1113
Sales cuaternarias de amonio, 924
como catalizadores de transferencia de fase, 934-935, 963
hidróxidos, eliminación de Hofmann, 945-947, 965
preparación, 937, 945
Sales de amonio
acetato de, 810
carga formal del nitrógeno en, 25
cianato de, 3
nomenclatura, 923-924
Sales de cobre(I)
en la preparación de dialquilcupratos de litio, 604-605, 622
reacciones con iones arildiazonio, 953, 955, 968, 981
Sales de diazonio, 951-959, 996-998
acoplamiento azoico, 957-959
conversión a
arenos, 956-957, 968
cianuros de arilo, 955, 968
fenoles, 953, 967, 1013, 1028
halogenuros de arilo, 953-955, 967-968, 981
preparación, 951-953
Sales de hierro(III) como catalizadores en halogenación de arenos, 485, 590-591
Sales de sulfonio, 697-698, 705
Salicilato de metilo, 856, 1008
Samuelsson, Bengt, 1096
Sanger, Frederick, 1148-1152, 1204-1205
α-Santonina, 1116
Saponificación, 863-866
Saytzeff. *Véase* Zaitsev
Schrock, Richard R., 619
Schrödinger, Erwin, 10, 1192
Secuenciador de AND, 1205
Secuenciador de Edman, 1154
Seda, 1163
Selectividad. *Véase* Regioselectividad; Reacciones estereoselectivas
Selenocisteína, 1127
α-Selineno, 1097, 1098
Semicarbazida, 737
Semicarbazonas, 737
Serie homóloga, 72, 86
L-Serina, 1126, 1129, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Serotonina, 869, 932-933
Sesquiterpeno, 1096
Sesterpeno, 1096
Sharpless, K. Barry, 645, 687
SIDA, 1202-1203, 1209, 1212
Sildenafil, 1186
Simetría orbital y reacción de Diels-Alder, 423-425
Simmons, Howard E., 606
Sinigrina, 1056
Síntesis benigna al ambiente, 654
Síntesis combinatoria, 1162
Síntesis con éster acetoacético, 904-907, 914. *Véase también* Acetoacetato de etilo
Síntesis con éster malónico, 907-910, 914
Síntesis de Gabriel, 938-939, 963
Síntesis de Kiliani-Fischer, 1067-1068, 1074
Síntesis de péptidos en fase sólida, 1160-1162
Síntesis de Strecker, 1136
Síntesis de Williamson para éteres, 682-684, 702, 1020
intramolecular, 688
Síntesis enantioselectiva, 615-616, 645, 1137
Sintón, 905
Sistema de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) de notación estereoquímica
moléculas quirales, 296-298, 321
reglas de prioridad, 197-198, 199 tabla
Sistema de base de datos espectrales, 565
Sistema de notación *R-S*, 296-298, 321
Sistema Internacional de Unidades. *Véase* Unidades SI
Sistemas anulares bicíclicos, 132-133, 138
productos en reacciones de Diels-Alder, 421, 994
Sitios de insaturación. *Véase* Índice de deficiencia de hidrógeno
Smalley, Richard, 445
Smith, Bradley D., 565
Smith, Ronald D., 606
Solución de Fehling, 1065
Solvatación
y carácter nucleofílico, 343
Solvólisis
halogenuros alílicos, 402-405, 425
halogenuros bencílicos, 453-455
halogenuros de alquilo, 341-350
Somatostatina, 1176
Sondheimer, Franz, 465
Sorbitol, 667
Staudinger, Hermann, 1218
Strecker, Adolf, 1136
Succinimida, 407, 451
Sucralosa, 1061
Sulfanilamida, 958
Sulfas, 958
Sulfato de dimetilo, 651
Sulfonación
ácido bencenosulfónico, 508
benceno, 485, 488-489
2,6-Dimetilfenol, 1015
1,2,4,5-Tetrametilbenceno, 518
Sulfotas, 696, 704
Sulfóxido de dimetilo, como disolvente en
espectroscopia de RMN de alcoholes, 553
reacción de Wittig, 742, 744
reacciones de eliminación, 215, 379
reacciones de sustitución nucleofílica, 332, 352, 357, 822
Sulfóxidos. *Véase también* Sulfóxido de dimetilo como disolvente en
ópticamente activas, 319
preparación, 696-697, 704
Sulfuro de dimetilo, 266, 341
Sulfuro de hidrógeno
acidez y pK_a, 40, 354
anión, como nucleófilo, 332, 333, 343, 354
punto de ebullición, 658
Sulfuros
alquilación, 697-698, 705
oxidación, 696-697, 704
preparación, 659, 695-696, 704
Sustitución electrofílica aromática, 482-527
acilación de Friedel-Crafts, 495
acoplamiento azoico, 957-959, 1016
alquilación de Friedel-Crafts, 491-492
arilaminas, 947-949
benceno, 484-497
efectos de los sustituyentes en, 497-514, 517, 519-520 tabla, 504
en fenoles, 503, 1014-1016
halogenación, 490-491
mecanismo, 484-487
nitración, 487-488
sulfonación, 488-489
tablas de resumen, 485, 518, 1015-1016
Sustitución nucleofílica en el acilo, 983-993, 996-997, 1012, 1021, 1082
Sustitución nucleofílica en el acilo, 842-895
amidas, 874-878, 887
anhídridos de ácidos carboxílicos, 853-856, 886
cloruros de acilo, 850-853, 885
definición, 844
ésteres, 859-868, 886
mecanismo general, 849-850, 885
tioésteres, 867-869, 886-887, 1082
y acetilcoenzima A, 1082
Sustitución nucleofílica en el alquilo. *Véase también* Mecanismo S_N1; Mecanismo S_N2
ácidos α-Halocarboxílicos, 829-830
alcoholes, 156-169
catálisis con éteres corona, 680-682
catálisis por enzimas, 344
catálisis por transferencia de fase, 934-935
epóxidos, 689-694
halogenuros de alilo, 402-405, 427, 659, 906
halogenuros de alquilo, 331-355, 744, 821-822, 880, 905-910
halogenuros de bencilo, 453-455
p-Toluenosulfonatos de alquilo, 355-358, 361

2,4,5-T. *Véase* Ácido 2,4,5-Triclorofenoxiacético
Talarromicina A, 759
Talidomida, 302
D-Talosa, 1044
Tartrato de dietilo, 687
Tautomería ceto-enólica. *Véase* Isomería ceto-enólica
Tautomería. *Véase* Tautomería ceto-enólica
Teflón, 272, 273, 1219
Tensión angular, 115, 135
[10]Anuleno, 463
cicloalcanos, 114-117, 136
cicloalquinos, 372, 375
ciclopropeno, 204
epóxidos, 677, 689
Tensión de torsión, 110, 135
cicloalcanos, 117-119
conformación eclipsada del butano, 111-113, 114
conformación eclipsada del etano, 110
Tensión de van der Waals, 111, 135. *Véase también* Efectos estéricos; Impedimento estérico; Tensión estérica
alquenos, 203-204, 225
[10]Anuleno, 464
butano, 111-113, 136
conformación de bote del ciclohexano, 118
en estereoisómeros, 124, 126, 203-204, 225

reacciones S_N2, 339-341
sustituyentes axiales en el ciclohexano, 121-124, 137
Tensión estérica, 110, 111-112, 203, 204-205
Tensión. *Véase* Tensión angular; Tensión de torsión; Tensión de van der Waals
Teobromina, 1182
Teoría de la gran explosión (Big Bang), 7
Teoría de tensiones de Baeyer, 114-115
Teoría del enlace de valencia, 63-65, 95-96
Teoría estructural, 4
Termodinámica
bioenergética, 1186-1188
y equilibrios de adición-eliminación, 252-255
y equilibrios de conformación, 125
Termoquímica, 89
Terpenos, 1096-1105, 1115
biosíntesis, 1099-1105
clasificación, 1096
y la regla del isopreno, 1096-1098
α-Terpineol, 1101
Tesla, Nikola, 533
Tesla, unidad de intensidad de campo magnético, 533
Testosterona, 635, 1111
Tetraclorometano, 153, 169-170. *Véase también* Tetracloruro de carbono
Tetracloruro de carbono, 33, 155. *Véase también* Tetraclorometano
Tetrafluoroetileno, 272, 273
Tetrahidrofurano, 134, 676. *Véase también* Oxolano
como disolvente, 593
complejo con borano, 256
escisión catalizada por ácido, 686
Δ^9-Tetrahidrocanabinol, 1013, 1087
Tetrahidropirano, 676, 677. *Véase también* Oxano
Tetrahimanol, 1116
Tetrametilsilano, 536, 537, 557
mapa de potencial electrostático, 528
Tetrapéptido, 1123
Tetraterpeno, 1096
Tetróxido de osmio, 644, 663
Tiazol, 470
Tiirano, 676
Timidina, 1184
Timina, 1182, 1190
Timol, 1013
Tioacetato de etilo, 846
Tioéteres
acetil coenzima A, 869, 1082-1083
sustitución nucleofílica en el acilo en, 847, 867-869
Tiofeno, 469
enlaces en, 473
sustitución aromática electrofílica en, 517
Tiolest
acidez, 40, 658-659, 665, 696
adición conjugada a compuestos carbonílicos no saturados en α,β, 790
espectros NMR, 662
oxidación, 659-660, 665
preparación, 659
propiedades físicas, 658
L-Tirosina, 1125, 1129, 1133, 1140, 1141
mapa del potencial electrostático, 1128
Tiroxina, 301, 982
o-Toluidina, 955
Tolueno, 433, 434
cloración bencílica, 450
energía de disociación de enlace, 449
nitración, 497-501, 514
oxidación, 453
propiedades físicas, 1008
p-Toluenosulfonato de etilo, 355
Tosilatos. *Véase* Ácido *p*-Toluensulfónico, ésteres
Tranilcipromina, 969
Transaminación, 1141-1144
Transcripción, 1196, 1198-1199, 1211
Transcriptasa inversa, 1203
Transiciones HOMO-LUMO en espectroscopia ultravioleta-visible, 571-572
Traslación, 1196, 1200, 1201-1202
Treo, prefijo estereoquímico, 307
D-Treosa, 1042
L-Treonina, 1126, 1129, 1133
mapa de potencial electrostático, 1128
L-Treosa, 1042
Triacilgliceroles. *Véase* Glicerina, ésteres
Tribromoetano. *Véase también* Bromoformo
dibromocarbeno a partir de, 608-609
Tribromuro de fósforo, reacción con alcoholes, 169, 183
2,4,5-Triclorofenol, 1022
Triclorometano, 153, 169-170. *Véase también* Cloroformo
cis-9-Tricosano, 395
Triestearina, 857, 1084
Trietilamina, 927
Trifenilamina, 929
Trifenilfosfina, 744
Trifenilmetano, 629
2,2,2-Trifluoroetanol, 44
p-(Trifluorometil)anilina, 929
Trifluoruro de boro
catalizador para polimerización catiónica, 1233-1234, 1242
complejo ácido/base de Lewis con éter dietílico, 49
RPECV y geometría molecular, 31
(Trifluorometil)benceno, nitración, 497-498, 501-503
5′-Trifosfato de adenosina, 1185, 1210
como fuente de energía, 1187-1188
reacción con metionina, 697-698
Triglicéridos. *Véase* Glicerina, ésteres
Trímero, 270
Trimetilamina, 926
desplazamiento químico de ^1H, 537
2,2,4-Trimetilpentano, 270
cloración, 189
Trimiristina, 864
Trinucleótido, 1189
Triosa fosfato isomerasa, 1069
Trióxido de azufre, 489
Tripéptido, 1123
Tripsina, 1149
L-Triptófano, 1125, 1129, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
Triterpenos, 1096
biosíntesis, 695, 1101, 1105-1108
Tritilo. *Véase* Perclorato de trifenilmetilo
Tromboxanos, 1094

Ubiquinona, 1025
Unidad Angstrom, 26
Unidad biológica de isopreno. *Véase* Pirofosfato de isopentenilo.
Unidad debye, 19
Unidad repetitiva de polímero, 1218
Unidades SI, 13, 26
Unimolecular
eliminación, 209-211, 221-223, 226-227
paso elemental, 159, 162
sustitución nucleofílica, 161-162, 184, 343-350
Uracilo, 1182
Urea
a partir de cianato de amonio, 3
mapa del potencial electrostático, 2
Urey, Harold C., 824
Uridina, 1184
ν (símbolo de la frecuencia), 530

Vainillina, 1013
L-Valina, 1125, 1127, 1133
mapa del potencial electrostático, 1128
L-Vancosamina, 1055
van't Hoff, Jacobus, 287, 293
Vane, John, 1096
Velocidad de la luz, 530
Velocidad de reacción. *Véase también* Efectos del sustituyente
efecto de la temperatura, 111, 166
efecto del catalizador, 234
y estabilidad del carbocatión, 162-167, 346-347
Vemolepina, 828
Venter, J. Craig, 1206
Vibraciones de alargamiento y espectroscopia de infrarrojo, 566
Vibraciones de flexión en espectroscopia de infrarrojo, 566
Vibraciones del grupo metileno, 566
Vinílico, 400
Vinil-litio, 599
Visión, química de la, 738-739
Vitalismo, 3
Vitaminas, 921
A, 739, 1098
B_{12}, 612-613
B_6, 738
C (*Véase* Ácido ascórbico)
D_3, 1109
K, 1025-1027
von Baeyer, Adolf, 114-115
Vulcanización, 418, 1218, 1225

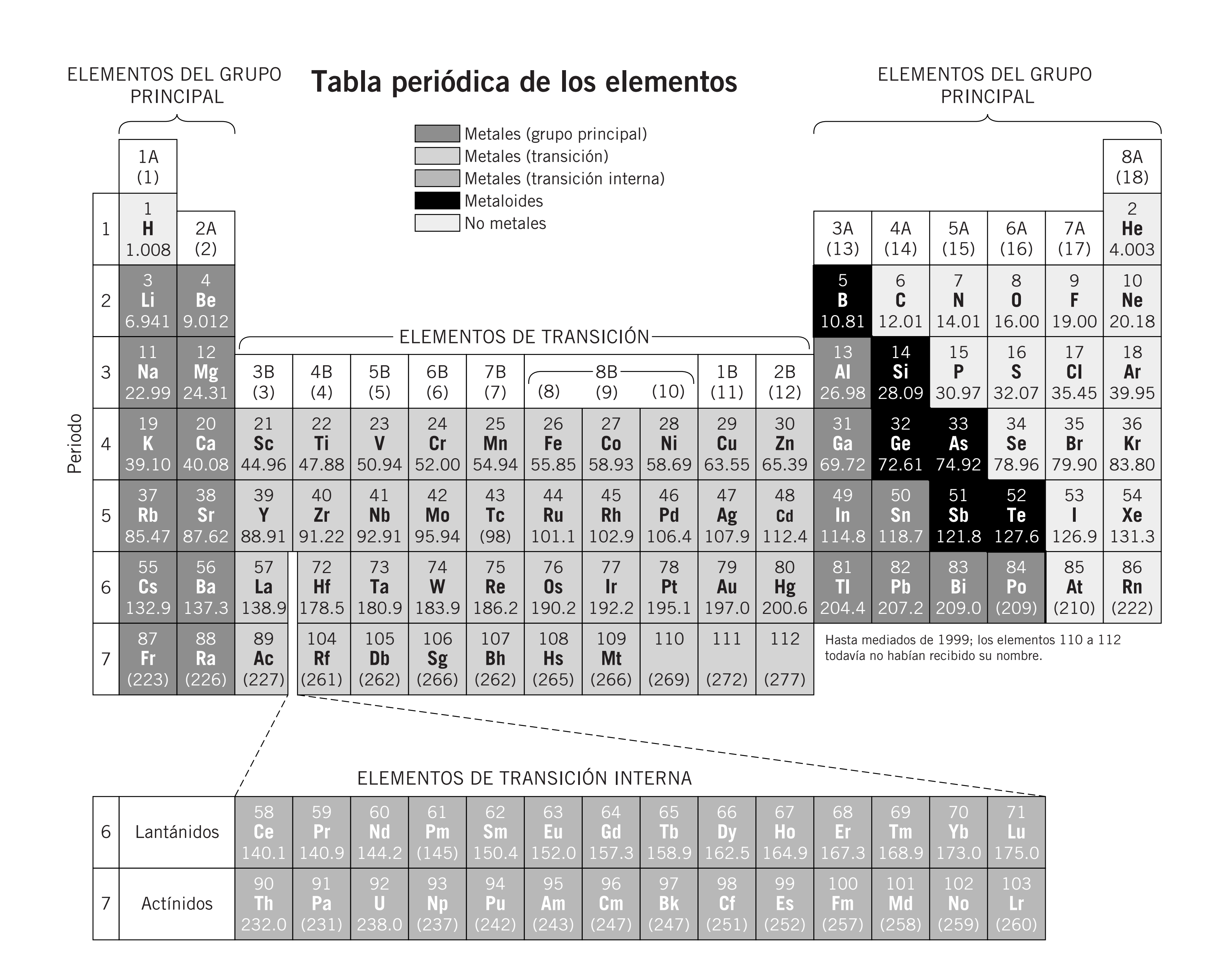
Wallach, Otto, 1096
Watson, James D., 1191-1193
Whitmore, Frank C., 211
Wilkins, Maurice, 1192
Wilkinson, Geoffrey, 613
Williamson, Alexander, 682
Willstätter, Richard, 459
Wittig, Georg, 741
Wohler, Friederich, 3
Woodward, Robert B., 425, 670
Wotiz, John, 437
Wurtz, Charles-Adolphe, 4

Xantofilas, 1112
D-Xilosa, 1044
formas furanosa, 1049
oxidación, 1065
L-Xilulosa, 1053
m-Xileno, 441
nitración, 511
o-Xileno, 441
reducción de Birch, 474
p-Xileno, 441
acilación de Friedel-Crafts, 510
oxidación, 819
α-Queratina, 1164, 1166

Yodación,169, 260, 491
Yodobenceno, 606, 981
Yodometano. *Véase* Yoduro de metilo
Yoduro de hidrógeno
  pK_a, 39, 42
  reacción con alcoholes, 210
  ruptura de éteres, 685, 1029
Yoduro de metilo. *Véase también* Yodometano
  reacción con aminas, 945
  sustitución nucleofílica, 342, 390, 776
Yoduro de sodio, 334
Yoduro de yodometilzinc, 606-608, 622, 624
Yoduros de alquilo
  preparación, 334
  sustitución nucleofílica en, 335, 360

Z (abreviatura de grupo benciloxicarbonilo), 1156
Z (prefijo estereoquímico), 197-199, 224
Z (símbolo de número atómico), 9
Zaitsev, Alexander M., 208
Zeaxantina, 1111
Zidovudina, 1203
Ziegler, Karl, 272-273, 619-621
Zinc
  en carboxipeptidasa A, 1168
  en hidrólisis de ozónidos, 266
  en reducción de Clemmensen, 496-497, 514
Zirconio, complejo con (bis)ciclopentadieno, 612
  catalizador en polimerización de alquenos, 620-621, 1227
Zusammen (Z), 197-199, 224

Tabla periódica de los elementos



Metales (grupo principal)
Metales (transición)
Metales (transición interna)
Metaloides
No metales

ELEMENTOS DEL GRUPO PRINCIPAL · ELEMENTOS DE TRANSICIÓN · ELEMENTOS DEL GRUPO PRINCIPAL

Periodo	1A (1)	2A (2)	3B (3)	4B (4)	5B (5)	6B (6)	7B (7)	8B (8)	8B (9)	8B (10)	1B (11)	2B (12)	3A (13)	4A (14)	5A (15)	6A (16)	7A (17)	8A (18)
1	1 **H** 1.008																	2 **He** 4.003
2	3 **Li** 6.941	4 **Be** 9.012											5 **B** 10.81	6 **C** 12.01	7 **N** 14.01	8 **O** 16.00	9 **F** 19.00	10 **Ne** 20.18
3	11 **Na** 22.99	12 **Mg** 24.31											13 **Al** 26.98	14 **Si** 28.09	15 **P** 30.97	16 **S** 32.07	17 **Cl** 35.45	18 **Ar** 39.95
4	19 **K** 39.10	20 **Ca** 40.08	21 **Sc** 44.96	22 **Ti** 47.88	23 **V** 50.94	24 **Cr** 52.00	25 **Mn** 54.94	26 **Fe** 55.85	27 **Co** 58.93	28 **Ni** 58.69	29 **Cu** 63.55	30 **Zn** 65.39	31 **Ga** 69.72	32 **Ge** 72.61	33 **As** 74.92	34 **Se** 78.96	35 **Br** 79.90	36 **Kr** 83.80
5	37 **Rb** 85.47	38 **Sr** 87.62	39 **Y** 88.91	40 **Zr** 91.22	41 **Nb** 92.91	42 **Mo** 95.94	43 **Tc** (98)	44 **Ru** 101.1	45 **Rh** 102.9	46 **Pd** 106.4	47 **Ag** 107.9	48 **Cd** 112.4	49 **In** 114.8	50 **Sn** 118.7	51 **Sb** 121.8	52 **Te** 127.6	53 **I** 126.9	54 **Xe** 131.3
6	55 **Cs** 132.9	56 **Ba** 137.3	57 **La** 138.9	72 **Hf** 178.5	73 **Ta** 180.9	74 **W** 183.9	75 **Re** 186.2	76 **Os** 190.2	77 **Ir** 192.2	78 **Pt** 195.1	79 **Au** 197.0	80 **Hg** 200.6	81 **Tl** 204.4	82 **Pb** 207.2	83 **Bi** 209.0	84 **Po** (209)	85 **At** (210)	86 **Rn** (222)
7	87 **Fr** (223)	88 **Ra** (226)	89 **Ac** (227)	104 **Rf** (261)	105 **Db** (262)	106 **Sg** (266)	107 **Bh** (262)	108 **Hs** (265)	109 **Mt** (266)	110 (269)	111 (272)	112 (277)						

Hasta mediados de 1999; los elementos 110 a 112 todavía no habían recibido su nombre.

ELEMENTOS DE TRANSICIÓN INTERNA

6	Lantánidos	58 **Ce** 140.1	59 **Pr** 140.9	60 **Nd** 144.2	61 **Pm** (145)	62 **Sm** 150.4	63 **Eu** 152.0	64 **Gd** 157.3	65 **Tb** 158.9	66 **Dy** 162.5	67 **Ho** 164.9	68 **Er** 167.3	69 **Tm** 168.9	70 **Yb** 173.0	71 **Lu** 175.0
7	Actínidos	90 **Th** 232.0	91 **Pa** (231)	92 **U** 238.0	93 **Np** (237)	94 **Pu** (242)	95 **Am** (243)	96 **Cm** (247)	97 **Bk** (247)	98 **Cf** (251)	99 **Es** (252)	100 **Fm** (257)	101 **Md** (258)	102 **No** (259)	103 **Lr** (260)

Una tercera forma de ilustrar la polarización electrónica en HF es en forma gráfica: por medio de un **mapa de potencial electrostático**, el cual usa los colores del arco iris para mostrar la distribución de la carga, los colores del rojo al azul señalan las regiones de mayor carga negativa a las de mayor carga positiva. (Para más detalles, véase el ensayo *Mapas de potencial electrostático* en el recuadro incluido en esta sección.) (Vea p. 17.)

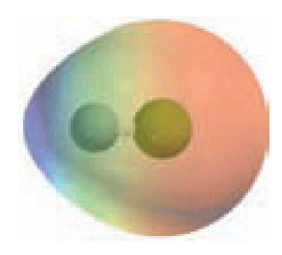


Región de la molécula con carga positiva

Región de la molécula con carga negativa



H—H

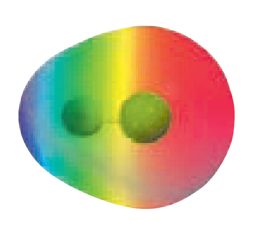


$^{\delta+}$H—F$^{\delta-}$

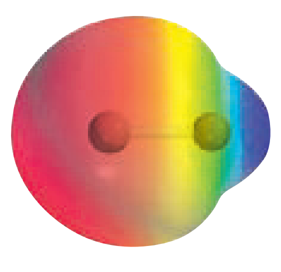


F—F

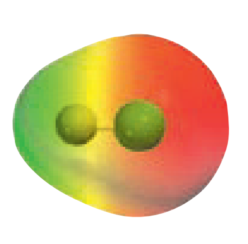
Contrastar el mapa del potencial electrostático del HF con los de H_2 y F_2. (Vea p. 18.)



H—F



H—Li



H—F

El mapa del potencial electrostático del fluoruro de hidrógeno (HF) se mostró en la sección anterior y se repite aquí. Compárelo con el mapa del potencial electrostático del hidruro de litio (LiH). (Vea pp. 19 y 20.)

Un mapa del potencial electrostático muestra la equivalencia de los dos oxígenos terminales. Se notará, también, que el oxígeno central está azul (carga positiva) y ambos oxígenos terminales están rojos (carga negativa). (Vea p. 26.)



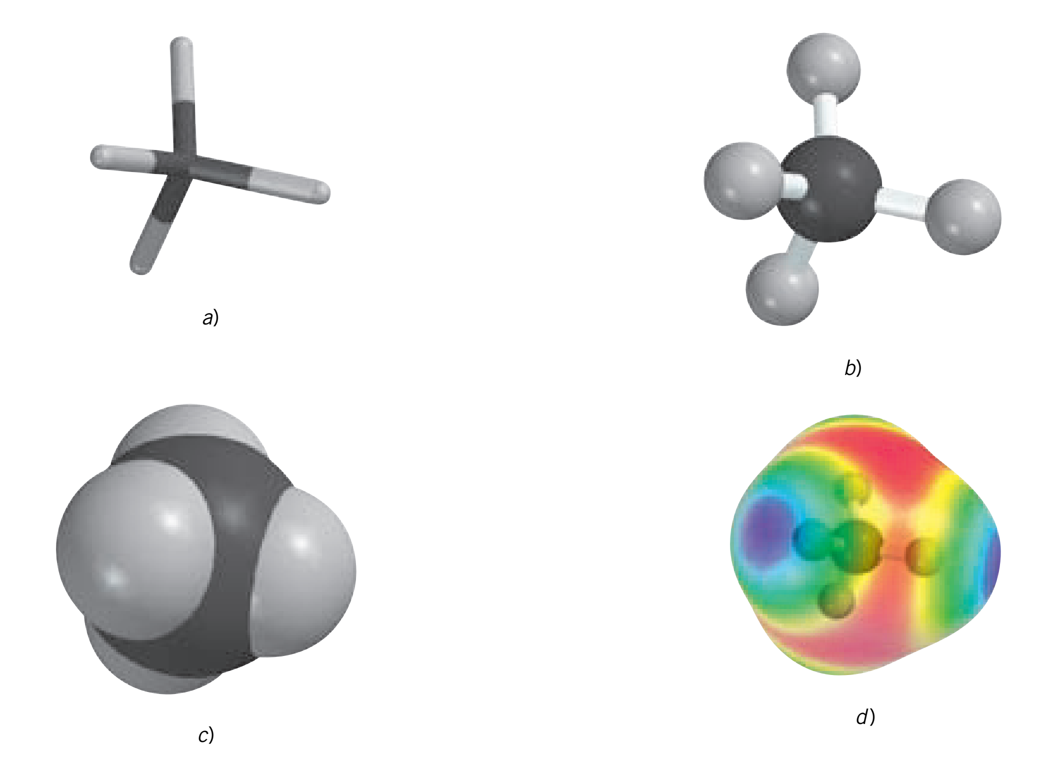
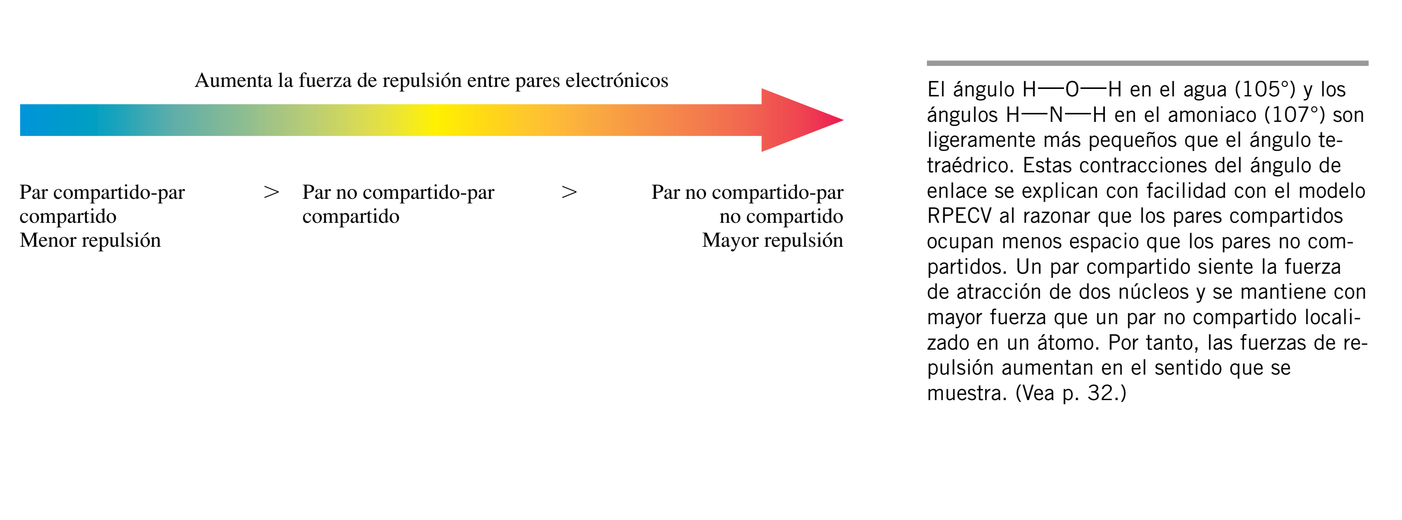
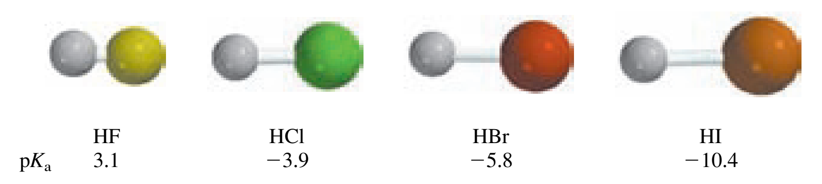


FIGURA 1.6 Modelos moleculares del metano (CH_4). *a*) Los modelos de armazón (tubo) muestran los enlaces que unen a los átomos, pero no a los átomos en sí. *b*) Los modelos de esferas y barras (esferas y conectores) muestran los átomos como esferas y los enlaces como barras. *c*) Los modelos espaciales representan el tamaño molecular completo; el radio de cada esfera se aproxima al radio van der Waals del átomo. *d*) Un mapa del potencial electrostático del metano. (Vea p. 30.)

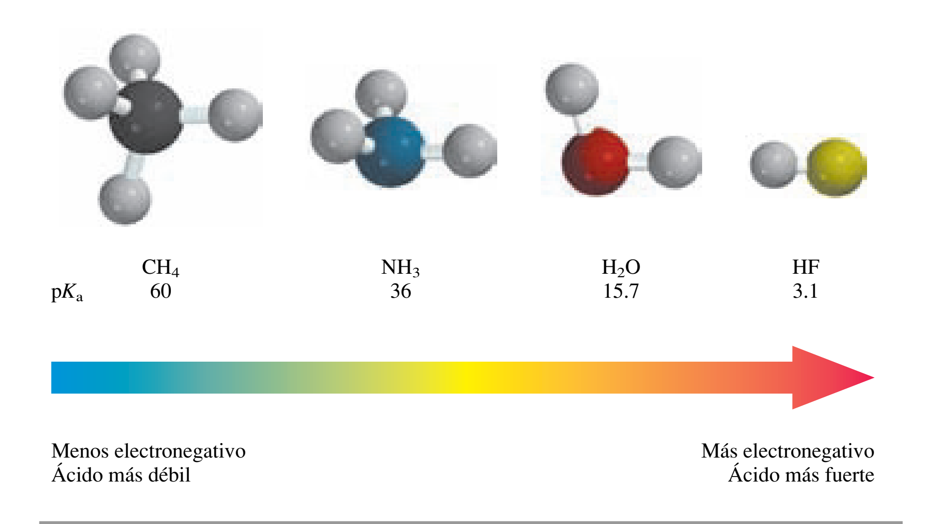


El ángulo H—O—H en el agua (105°) y los ángulos H—N—H en el amoniaco (107°) son ligeramente más pequeños que el ángulo tetraédrico. Estas contracciones del ángulo de enlace se explican con facilidad con el modelo RPECV al razonar que los pares compartidos ocupan menos espacio que los pares no compartidos. Un par compartido siente la fuerza de atracción de dos núcleos y se mantiene con mayor fuerza que un par no compartido localizado en un átomo. Por tanto, las fuerzas de repulsión aumentan en el sentido que se muestra. (Vea p. 32.)



Fuerza del enlace. El efecto de la fuerza del enlace es fácil de ver al comparar la acidez de los halogenuros de hidrógeno. (Vea p. 42.)





Electronegatividad. El efecto de la electronegatividad en la acidez es evidente en esta serie que implica enlaces entre el hidrógeno y los elementos de la segunda fila C, N, O y F. (Vea p. 42.)

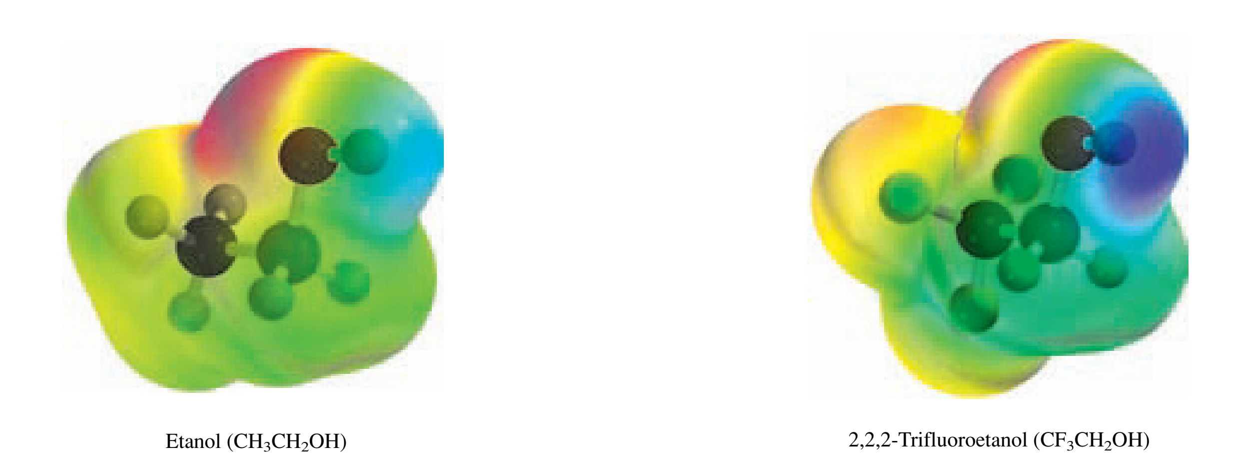
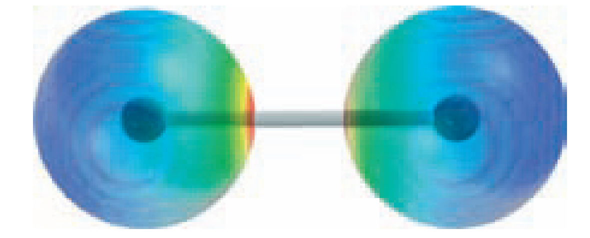


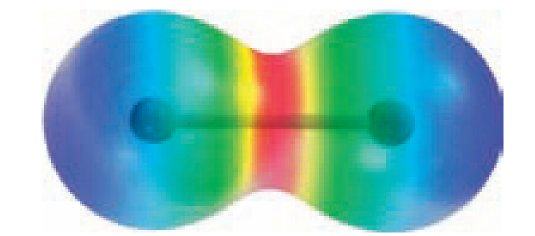
FIGURA 1.8 Mapas del potencial electrostático del etanol y el 2,2,2-trifluoroetanol. Como lo indica la presencia de más color azul y menos verde en la región cercana al protón del OH en el 2,2,2-trifluoroetanol, este protón tiene un grado mayor de carga positiva y es más ácido que el protón del OH en el etanol. La escala de color es la misma en ambos mapas. (Vea p. 44.)

FIGURA 2.4 Representación del enlace de valencia del enlace en H_2 ilustrada con mapas del potencial electrostático. Los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno se traslapan para formar un orbital que contiene ambos electrones de la molécula de H_2. (Vea p. 64.)

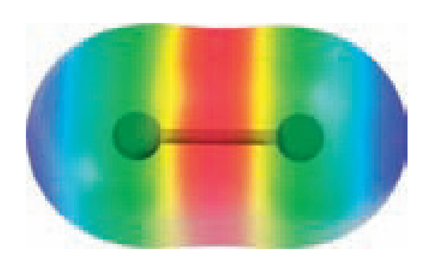
a) Los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno separados, lo bastante alejados para que en esencia no haya ninguna interacción entre ellos. Cada electrón está asociado sólo con un protón.



b) Conforme se aproximan los átomos de hidrógeno entre sí, sus orbitales 1s comienzan a traslaparse y cada electrón empieza a sentir la fuerza de atracción de



c) Los átomos de hidrógeno están lo bastante cerca para que ocurra un traslape de los dos orbitales 1*s*. La concentración de la densidad electrónica en la región entre los dos protones es más evidente.



d) Una molécula de H_2. La distancia centro a centro entre los átomos de hidrógeno es 74 pm. Los dos orbitales 1*s* individuales han sido reemplazados por un orbital nuevo que abarca ambos hidrógenos y contiene ambos electrones. La densidad de electrones es mayor en la región entre los dos hidrógenos.

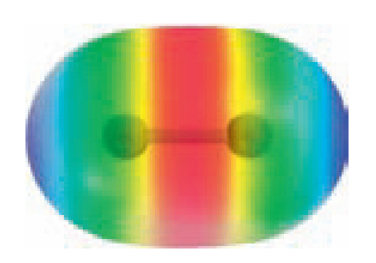


FIGURA 3.4 Diagrama de energía potencial para la rotación en torno al enlace carbono-carbono en el etano. Dos de los hidrógenos se muestran en rojo y cuatro en verde para indicar con más claridad la rotación del enlace. (Vea p. 110.)

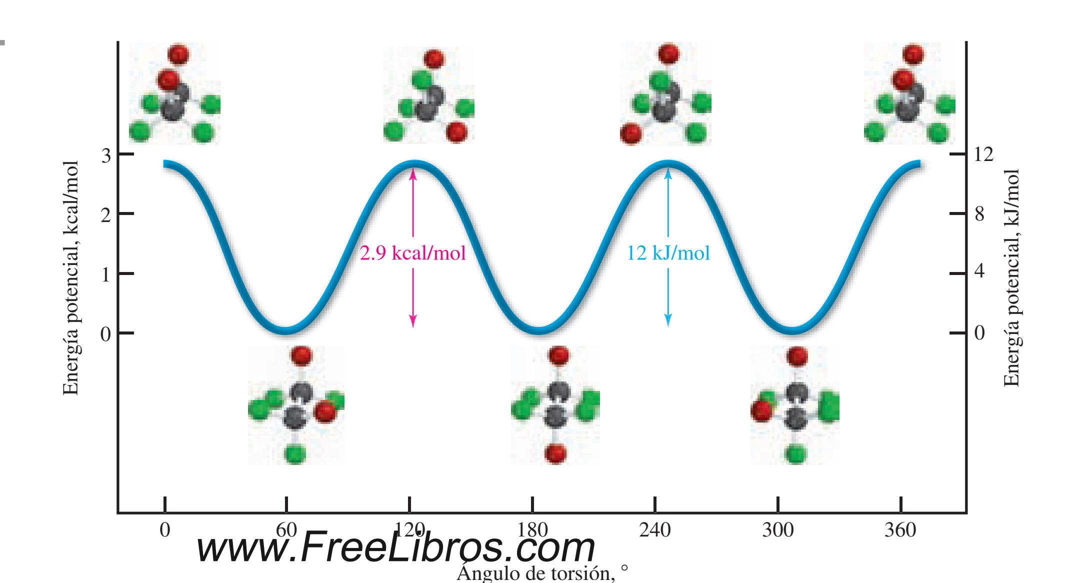


FIGURA 3.10 "Enlaces curvos" en el ciclopropano. *a*) Los orbitales implicados en la formación del enlace carbono-carbono se traslapan en una región que está desplazada del eje internuclear. *b*) Las tres áreas de mayor potencial electrostático negativo (rojo) corresponden a las predichas por la descripción del enlace curvo. (Vea p. 116.)

H H C H C C H H H

a)

b)

FIGURA 4.2 Mapas del potencial electrostático del metanol y el clorometano. El potencial electrostático es más negativo cerca del oxígeno en el metanol y cerca del cloro en el clorometano. La región más positiva está cerca del protón del O—H en el metanol y cerca del grupo metilo en el clorometano. (Vea p. 150.)

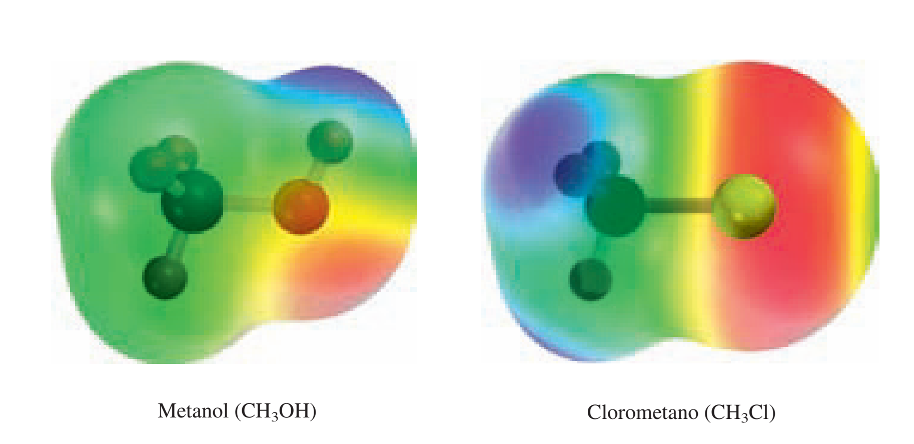
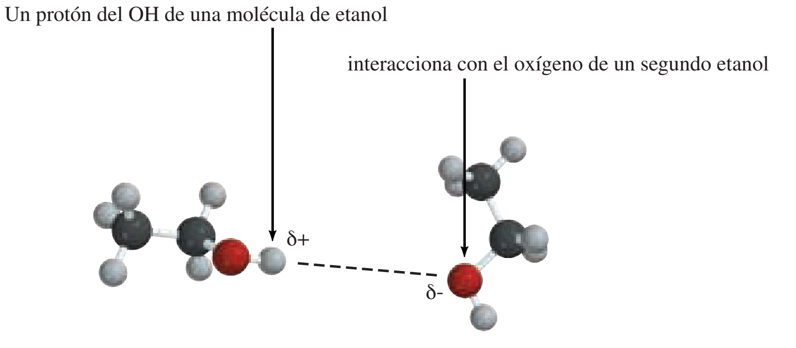
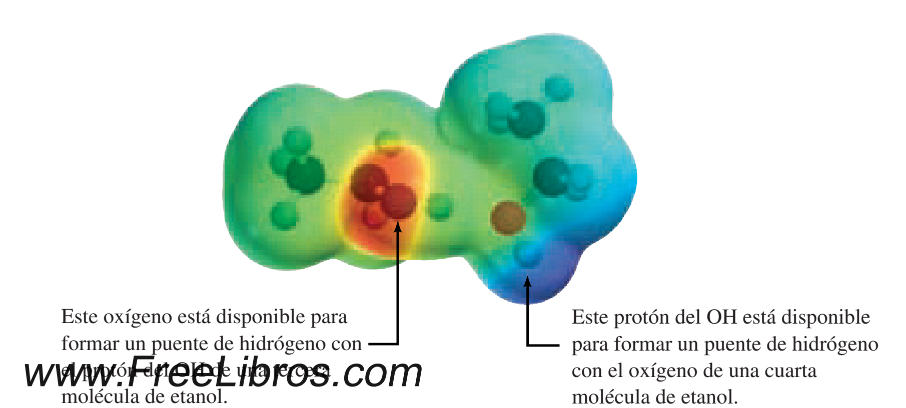


FIGURA 4.4 El puente de hidrógeno en el etanol implica al oxígeno de una molécula y al protón del grupo —OH de otra. Una red compleja de puentes de hidrógeno compuesta por muchas moléculas caracteriza a la fase líquida del etanol. (Vea p. 152.)



para formar un puente de hidrógeno entre las dos moléculas.



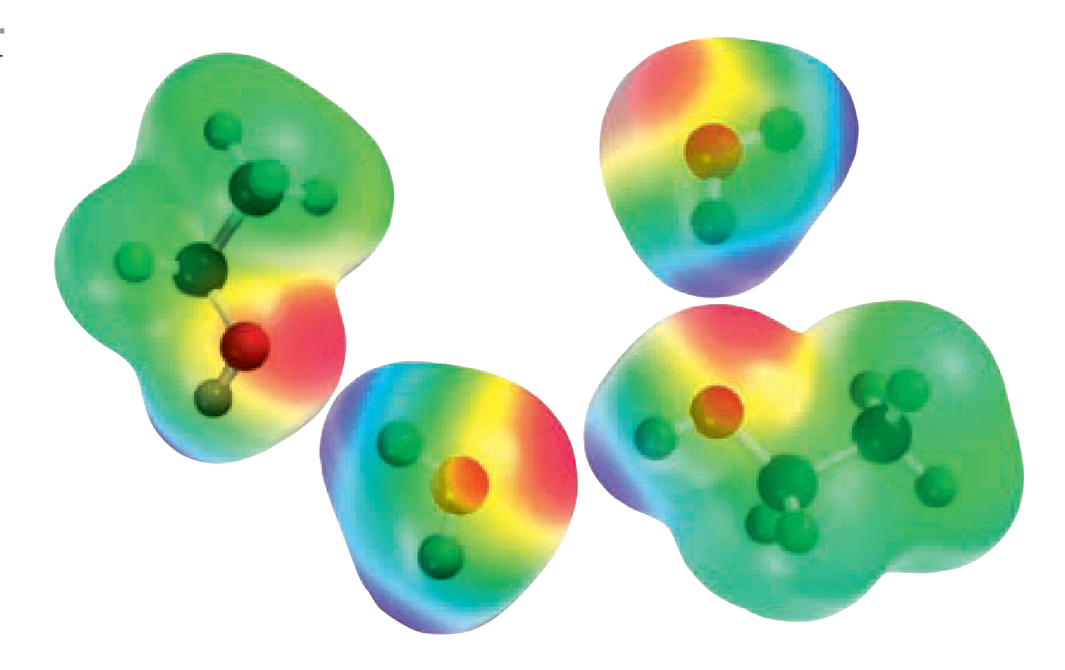
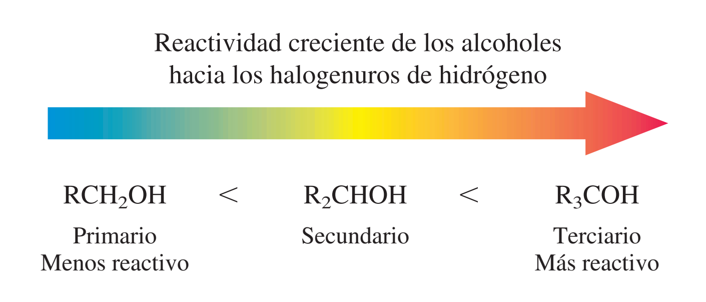


FIGURA 4.5 Puentes de hidrógeno entre moléculas de etanol y agua. (Vea p. 154.)



Entre las diversas clases de alcoholes, se observa que los alcoholes terciarios son los más reactivos y los alcoholes primarios los menos reactivos. (Vea p. 155.)

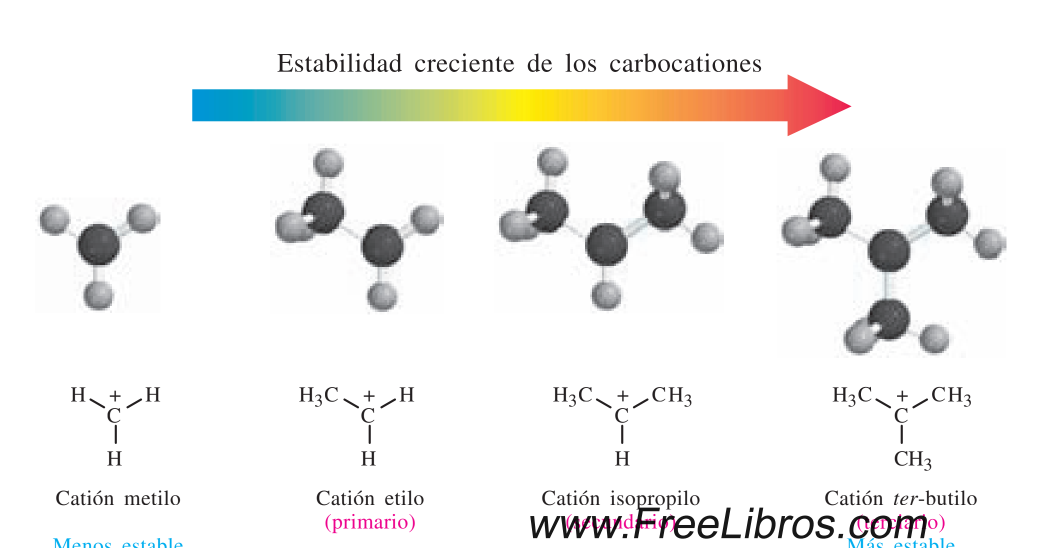


FIGURA 4.12 El orden de estabilidad de los carbocationes es metilo < primario < secundario < terciario. Los grupos alquilo que están unidos en forma directa al carbono con carga positiva estabilizan los carbocationes. (Vea p. 163.)

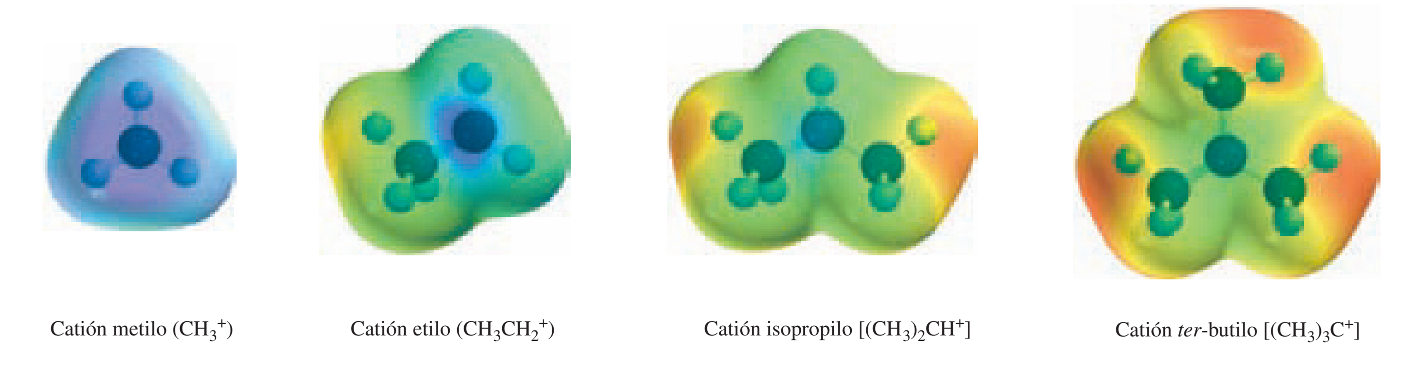


FIGURA 4.13 Mapas del potencial electrostático de carbocationes. La carga positiva (azul) está más concentrada en el CH_3^+ y más dispersa en el $(CH_3)_3C^+$. (Los potenciales electrostáticos fueron representados con la misma escala para permitir una comparación directa.) (Vea p. 164.)

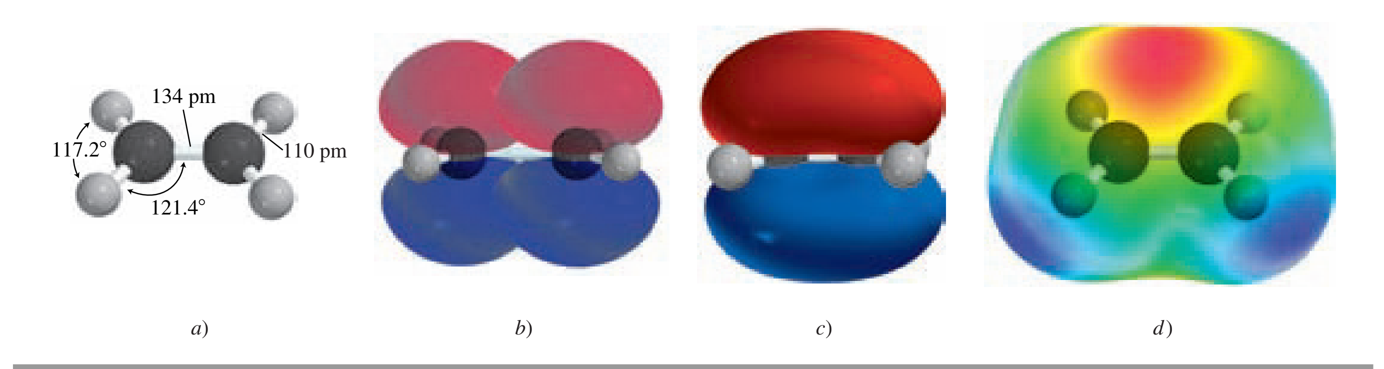


FIGURA 5.1 *a*) Estructura plana de los enlaces σ en el etileno mostrando distancias y ángulos de enlace. *b*) y *c*) Los orbitales *p* de los dos carbonos con hibridación sp^2 se traslapan para producir un enlace π. *d*) El mapa del potencial electrostático muestra una región de potencial negativo alto encima y debajo del plano de los átomos, debido a los electrones π. (Vea p. 195.)

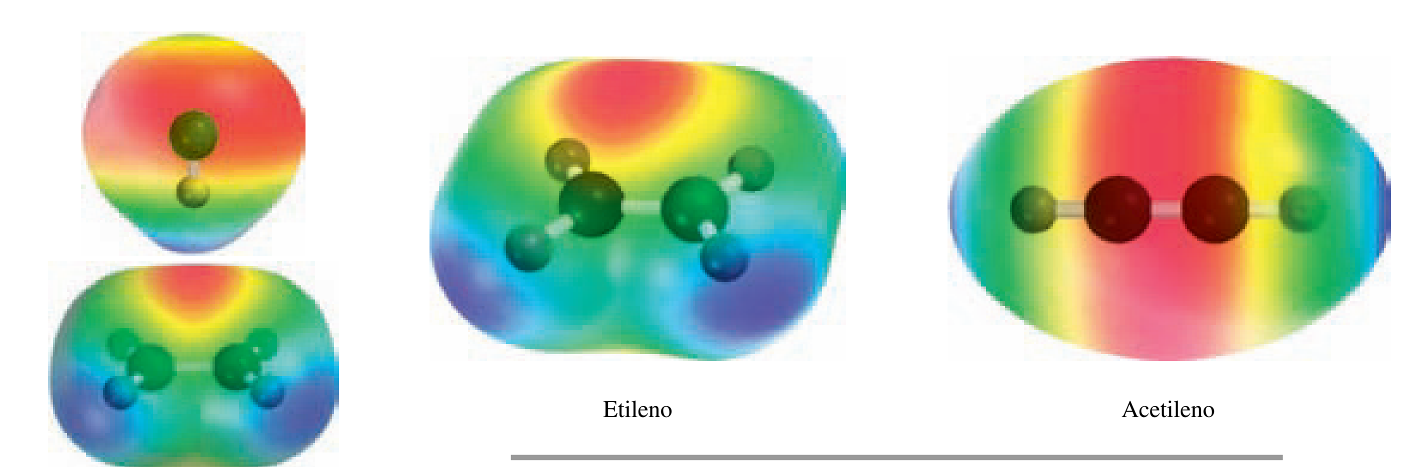


FIGURA 6.3 Mapas del potencial electrostático del HCl y el etileno. Cuando los dos reaccionan, la interacción sucede entre el sitio rico en electrones (rojo claro) del etileno y la región pobre en electrones (azul) del HCl. La región rica en electrones del etileno se asocia con los electrones π del enlace doble y el H es el átomo pobre en electrones del HCl. (Vea p. 242.)

FIGURA 9.4 Mapas del potencial electrostático del etileno y el acetileno. La región de mayor carga negativa (rojo) se asocia con los enlaces π y se encuentra entre los dos carbonos en ambos. Esta región rica en electrones está arriba y abajo del plano de la molécula en el etileno. Debido a que el acetileno tiene dos enlaces π, una banda de alta densidad electrónica encierra a la molécula. (Vea p. 373.)

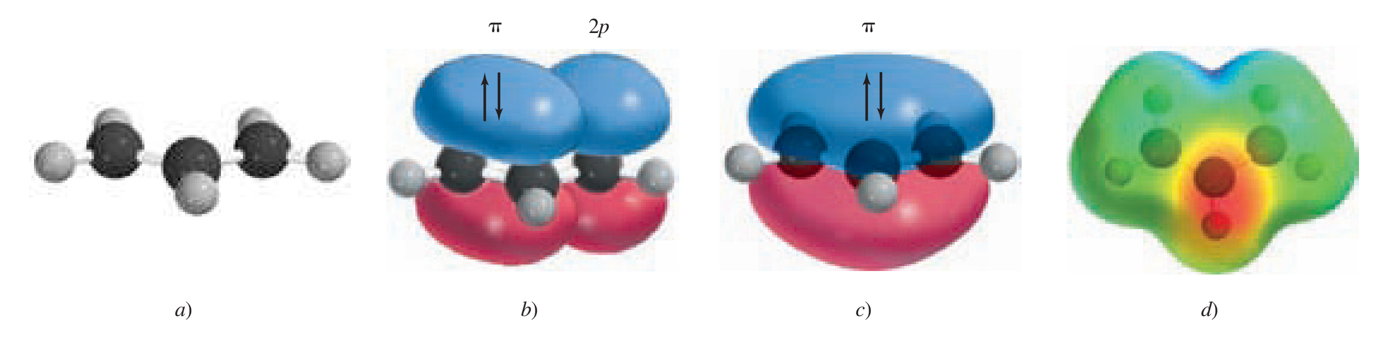


FIGURA 10.1 Enlace en un catión alilo. *a*) Todos los átomos de $H_2C{=}CHCH_2^+$ se encuentran en el mismo plano. Cada carbono está sp^2 hibridizado. *b*) La alineación del componente π del enlace doble y el orbital *p* del catión con carga positiva permite la superposición entre ellos. *c*) Un orbital π abarca los tres carbonos de $H_2C{=}CHCH_2^+$. Los dos electrones en este orbital están deslocalizados sobre tres carbonos. *d*) Un mapa del potencial electrostático muestra la carga positiva que es compartida por igual por los dos carbonos en el extremo. (Vea p. 401.)

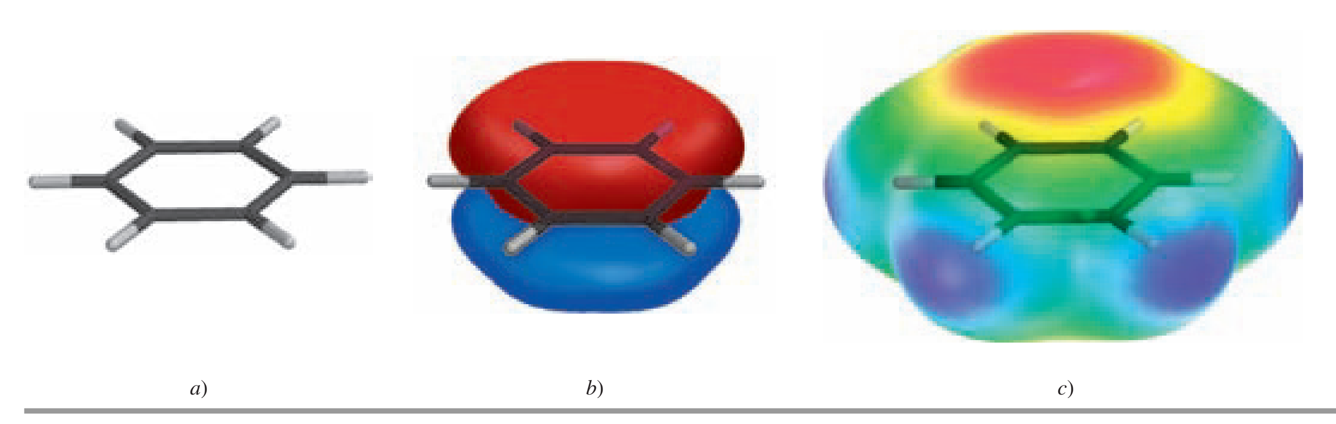


FIGURA 11.3 *a*) La estructura de enlaces mostrada en el modelo de tubo del benceno son enlaces σ. *b*) Cada carbono tiene hibridación sp^2 y tiene un orbital 2*p* perpendicular a la estructura σ. El traslape de los orbitales 2*p* genera un sistema π que abarca el anillo entero. *c*) Mapa del potencial electrostático del benceno. El área roja en el centro corresponde a la región arriba y debajo del plano del anillo donde se concentran los electrones π. (Vea p. 439.)

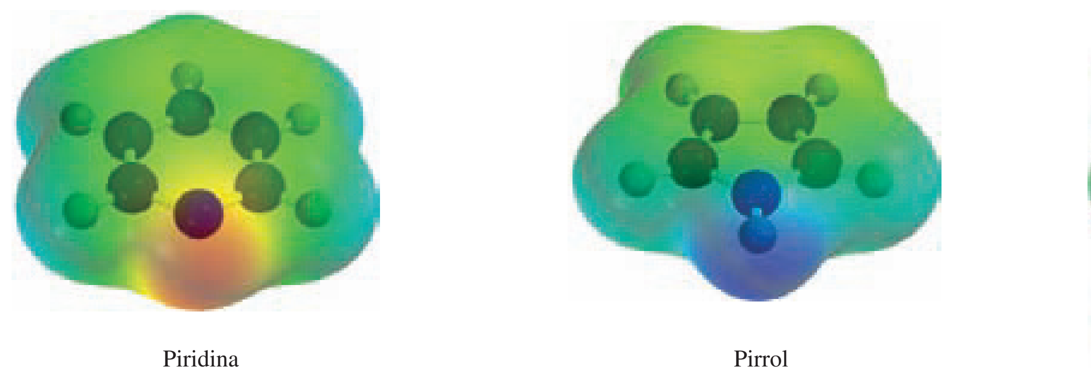


FIGURA 11.14 Mapas del potencial electrostático de la piridina y el pirrol. La degradación de la escala de colores es la misma para ambos. En la piridina, el par de electrones no compartidos es responsable de la concentración de la carga negativa (rojo) cerca del nitrógeno. En el pirrol, el par de electrones correspondiente está deslocalizado en el sistema π del anillo. La región que rodea al nitrógeno en el pirrol es positiva (azul). (Vea p. 471.)

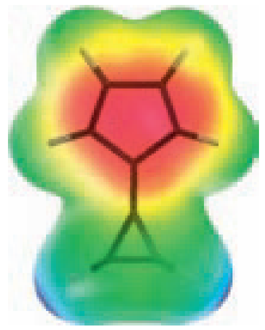


FIGURA 11.15 Mapa del potencial electrostático del caliceno (problema 11.51). (Vea p. 479.)

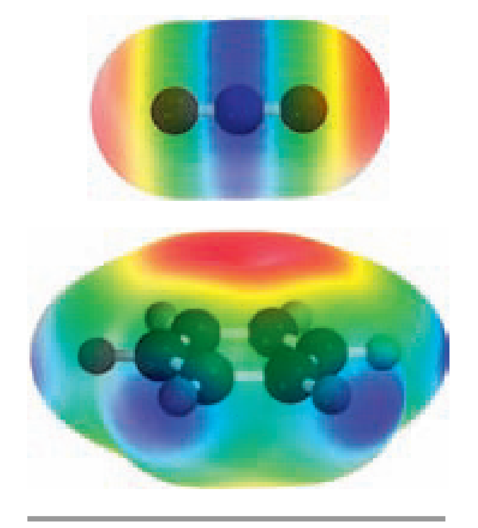


FIGURA 12.2 Mapas del potencial electrostático de NO_2^+ (arriba) y del benceno (abajo). La región de mayor potencial positivo en el NO_2^+ se asocia con el nitrógeno. La región de mayor potencial negativo en el benceno se asocia con los electrones π arriba y abajo del anillo. (Vea p. 487.)

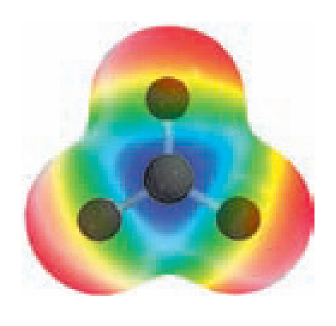


FIGURA 12.3 Mapa del potencial electrostático del trióxido de azufre. La región de mayor carga positiva rodea al azufre. (Vea p. 489.)

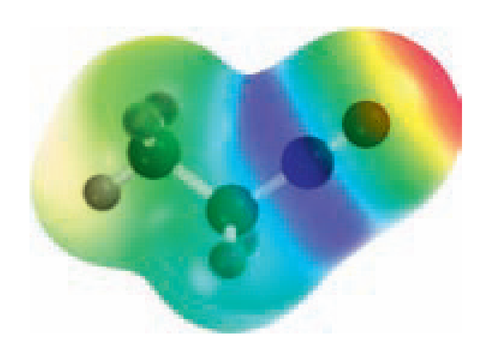
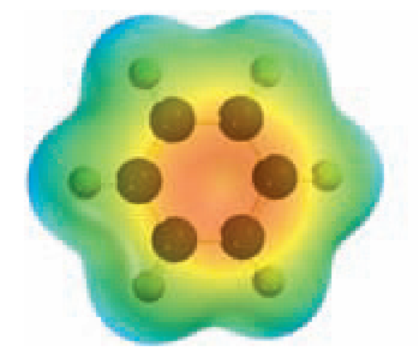
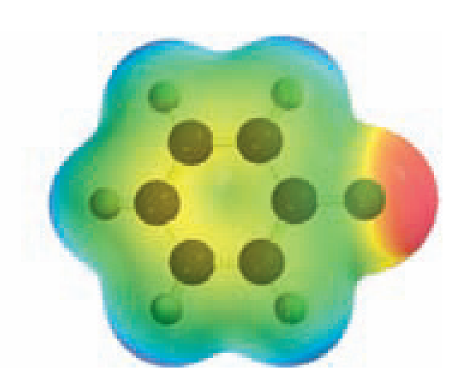


FIGURA 12.4 Mapa del potencial electrostático del catión propanoílo [$(CH_3CH_2C{=}O)^+$]. La región de mayor carga positiva se asocia con el carbono del grupo C═O. (Vea p. 494.)



Benceno



Fluorobenceno

FIGURA 12.7 Mapas del potencial electrostático del benceno y del fluorobenceno. La alta electronegatividad del flúor causa que los electrones π del fluorobenceno no se unan con más fuerza que los del benceno. Esta diferencia se refleja en el color rojo asociado con los electrones π del benceno. La escala de colores es la misma para ambos modelos. (Vea p. 510.)

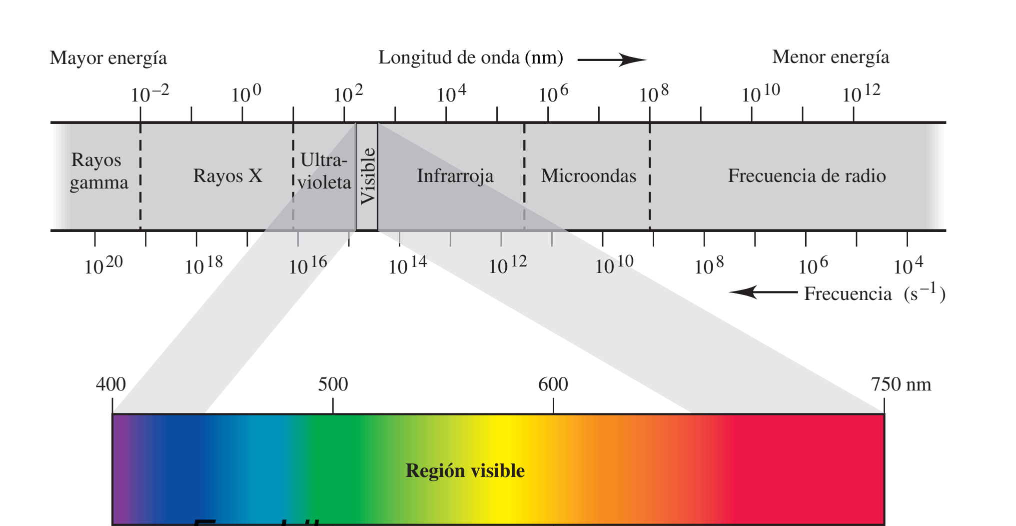
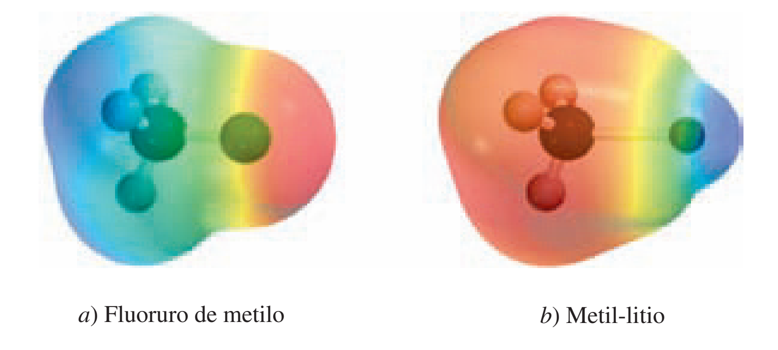


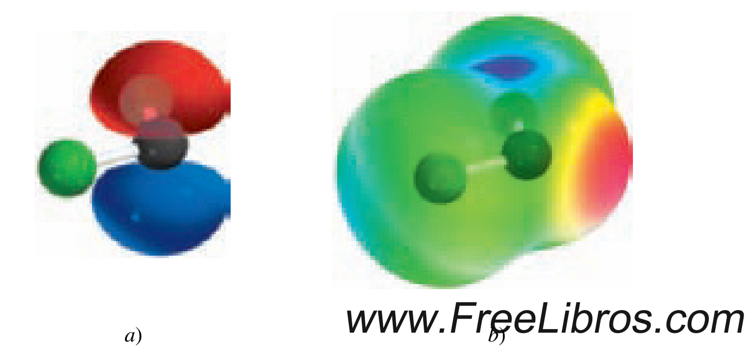
FIGURA 13.1 Espectro electromagnético. (Reimpreso, con autorización, de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 257.) (Vea p. 530.)

FIGURA 14.1 Electronegatividades de los elementos en la escala de Pauling. Los metales que aparecen en este capítulo se muestran en *azul*. El hidrógeno y el carbono en *rojo*. Adaptado de Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 344. (Vea p. 591.)



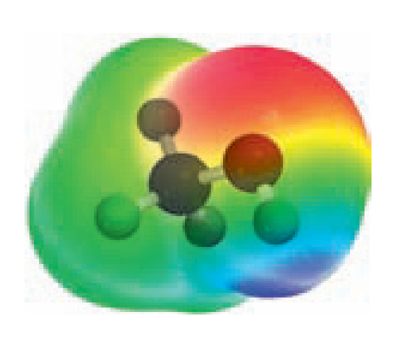
a) Fluoruro de metilo *b*) Metil-litio

FIGURA 14.2 Mapas del potencial electrostático de *a*) fluoruro de metilo y *b*) metil-litio. La distribución de electrones se invierte en los dos compuestos. El carbono es pobre en electrones (*azul*) en el fluoruro de metilo, pero rico en electrones (*rojo*) en el metil-litio. (Vea p. 591.)

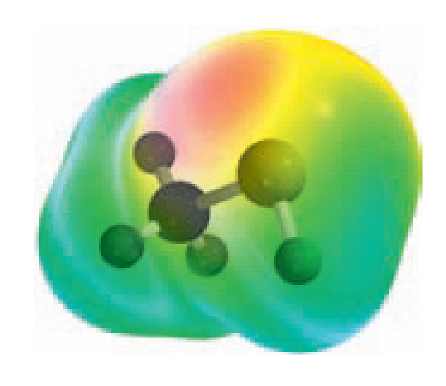


a) *b*)

FIGURA 14.4 *a*) El par de electrones no compartido ocupa un orbital híbrido sp^2 en el diclorocarbeno. No hay electrones en el orbital *p* no hibridado. *b*) Un mapa del potencial electrostático del diclorocarbeno muestra la carga negativa concentrada en la región del par no compartido, y la carga positiva arriba y abajo del carbono. (Vea p. 609.)

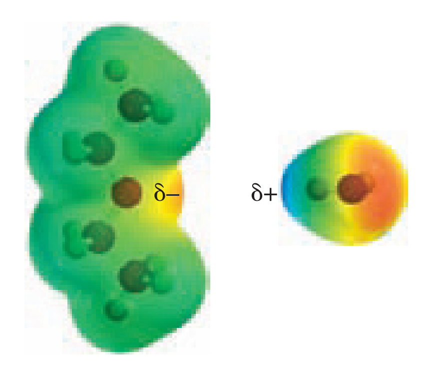


a) Metanol (CH_3OH)

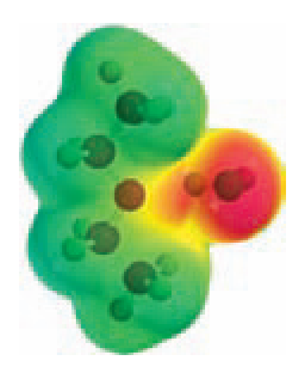


b) Metanotiol (CH_3SH)

FIGURA 15.3 Mapas del potencial electrostático de *a*) metanol y *b*) metanotiol. Las escalas de colores se ajustaron para ser las mismas para ambas moléculas y así permitir la comparación directa. El desarrollo de la carga es más pronunciado en la región que rodea al grupo —OH en el metanol, que en el grupo —SH en el metanotiol. (Vea p. 659.)

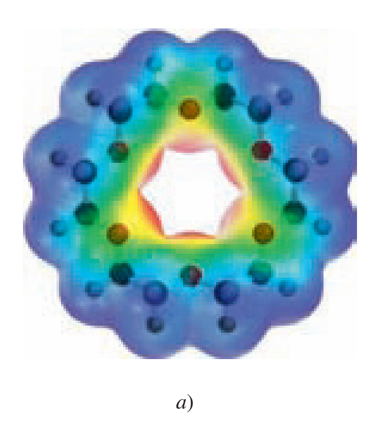


a) Éter dietílico y agua, como moléculas separadas

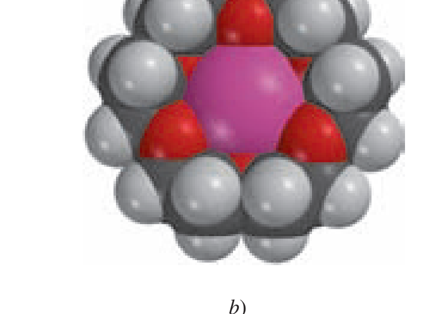


b) Complejo unido por puente de hidrógeno

FIGURA 16.1 El puente de hidrógeno entre el éter dietílico y el agua es resultado de las fuerzas de atracción entre el oxígeno del éter dietílico, polarizado negativamente, y el hidrógeno del agua, polarizado positivamente. Los intervalos de colores de los tres mapas de potencial electrostático son iguales.
(Vea p. 679.)

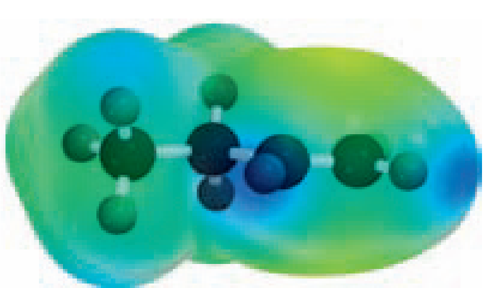


a)



b)

FIGURA 16.2 *a*) Mapa de potencial electrostático de 18-corona-6. La región de máxima densidad electrónica (rojo) está asociada con los oxígenos polarizados negativamente y sus pares electrónicos solitarios. La periferia (azul) del éter corona es relativamente no polar (semejante a un hidrocarburo) y hace que la molécula sea soluble en disolventes no polares como benceno. *b*) Modelo espacial del complejo formado entre 18-corona-6 y el ion potasio (K^+). Este ion ocupa el espacio en la cavidad del éter corona, donde se une con los oxígenos mediante una interacción ácido de Lewis/base de Lewis. (Vea p. 680.)



a) 1-buteno ($CH_3CH_2CH{=}CH_2$)

b) Propanal ($CH_3CH_2CH{=}O$)

FIGURA 17.3 Mapas del potencial electrostático de *a*) 1-buteno y *b*) propanal. Los intervalos de color se ajustan a una escala común, para que puedan compararse directamente las distribuciones de carga en los dos compuestos. La región de máximo potencial negativo en el 1-buteno está asociada a los electrones π del enlace doble. La separación de cargas es mayor en el propanal. El carbono del grupo carbonilo es un sitio de potencial positivo. La región de máximo potencial negativo está cerca del oxígeno. (Vea p. 717.)

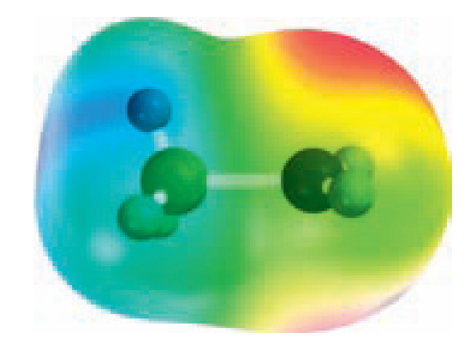


FIGURA 17.9 Mapa del potencial electrostático del iluro $H_3\overset{+}{P}—\ddot{\overset{-}{C}}H_2$. La región de máxima carga negativa se concentra en el carbono. (Vea p. 743.)

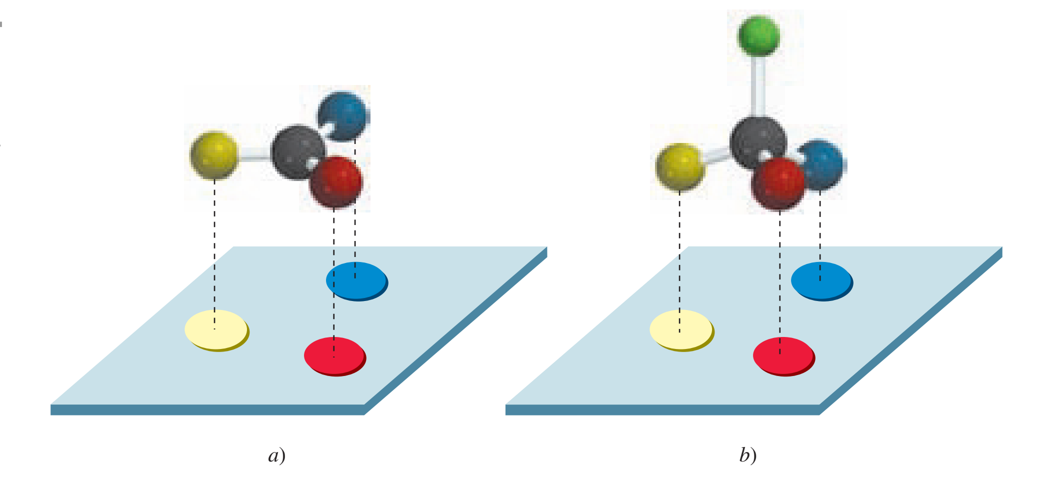


FIGURA 17.10 *a)* Los sitios de unión de la enzima discriminan entre caras proquirales del sustrato. Una cara proquiral puede unirse con la enzima mejor que la otra. *b)* La reacción une un cuarto grupo al sustrato, produciendo sólo un enantiómero del producto quiral. (Vea p. 746.)

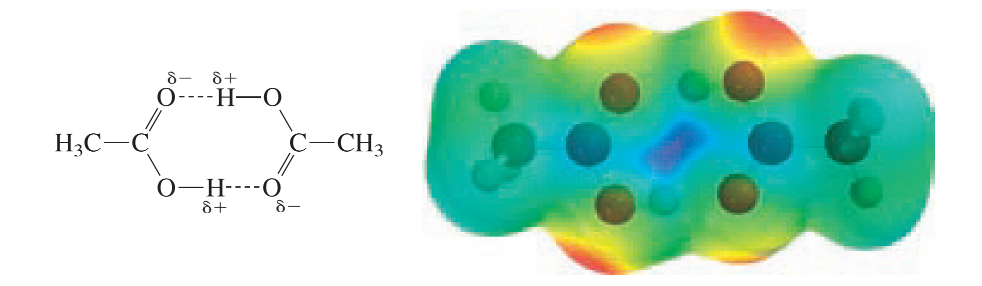


FIGURA 19.2 Puentes de hidrógeno entre dos moléculas de ácido acético. (Vea p. 808.)

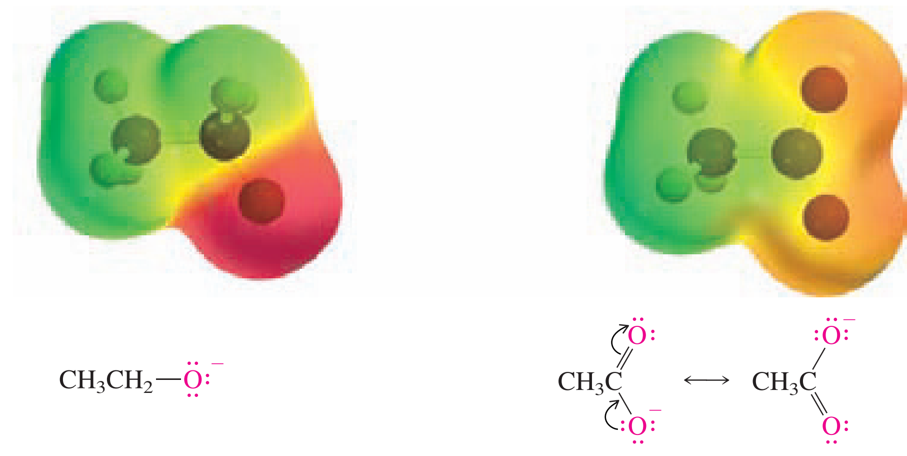
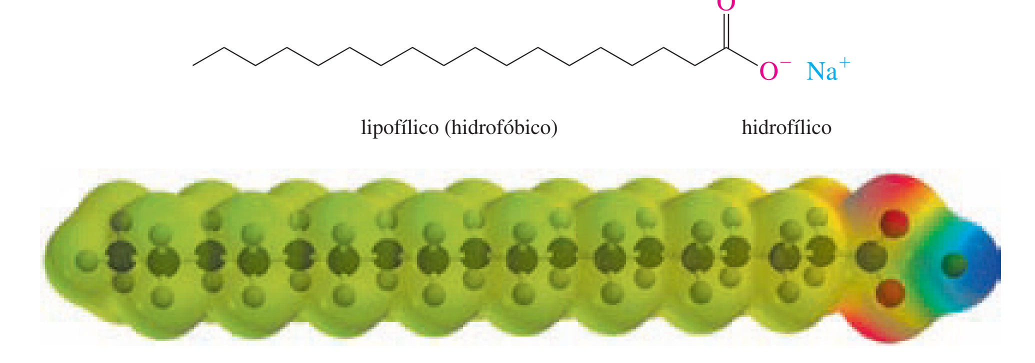


FIGURA 19.3 La carga negativa en el etóxido *a)* está localizada en el oxígeno. La deslocalización electrónica en el acetato *b)* hace que la carga se comparta entre dos oxígenos. La escala de tonos es igual en ambos mapas de potencial electrostático. (Vea p. 810.)

FIGURA 19.4 Estructura y mapa del potencial electrostático del estearato de sodio. (Vea p. 812.)



Estearato de sodio [$CH_3(CH_2)_{16}CO_2Na$]

FIGURA 20.2 *a*) La formamida ($H\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$) es plana. Tanto el carbono como el nitrógeno tienen hibridación *sp*^{2}. *b*) La región de máxima carga negativa se concentra cerca del oxígeno; la de la máxima carga positiva está cerca de los hidrógenos del grupo NH_2. (Vea p. 870.)

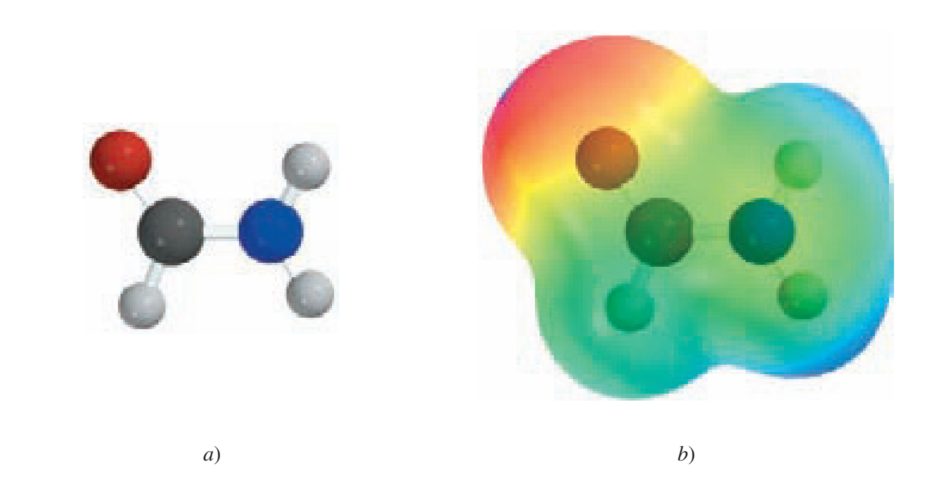


FIGURA 22.1 Metilamina. *a*) Ángulos de enlace en el nitrógeno y distancia del enlace C—N. *b*) El par de electrones no compartido del nitrógeno es un gran contribuyente para la concentración de la carga negativa que se indica con la región de color rojo en el mapa del potencial electrostático. (Vea p. 924.)

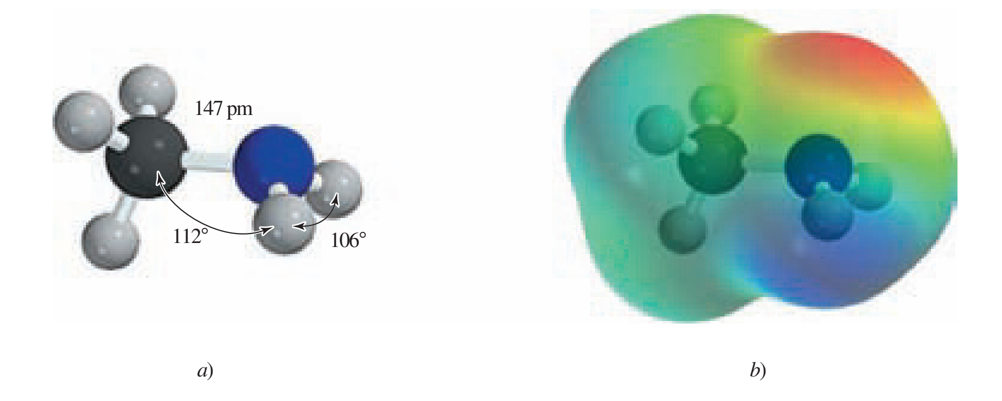
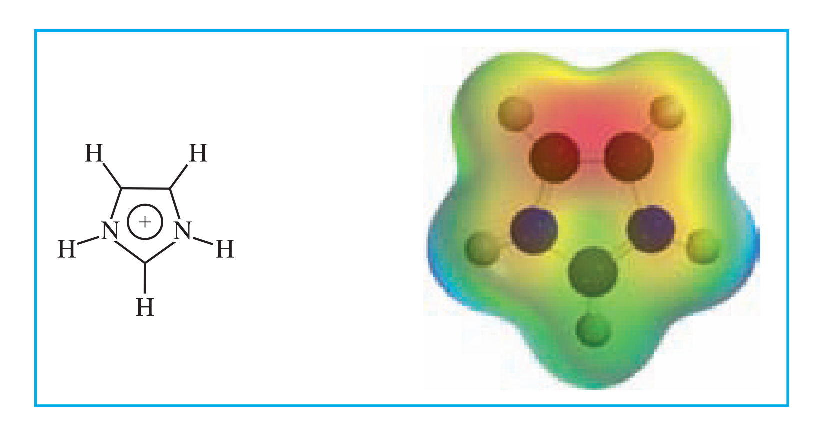


FIGURA 22.2 Mapas del potencial electrostático de la anilina, donde la geometría en el nitrógeno es *a*) no plana y *b*) plana. En la geometría no plana, el par no compartido ocupa un orbital híbrido *sp*^{3} del nitrógeno. La región de máxima densidad electrónica en *a*) se asocia con el nitrógeno. En la geometría plana, el nitrógeno tiene hibridación *sp*^{2}, y el par electrónico está deslocalizado entre un orbital *p* del nitrógeno y el sistema π del anillo. La región de máxima densidad electrónica en *b*) abarca tanto al anillo como al nitrógeno. En la estructura real se combinan las propiedades de ambas: el nitrógeno adopta un estado de hibridación entre *sp*^{3} y *sp*^{2}. (Vea p. 925.)

a) *b*)

FIGURA 22.3 Mapa del potencial electrostático del ion imidazolio, que muestra una distribución igual de la carga entre ambos nitrógenos. (Vea p. 930.)



$^{-}O_3S$ H$_3$CO N N SO_3^- OH CH_3

$\lambda_{máx}$ 507 nm

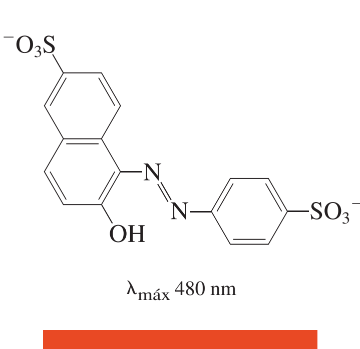
Colorante rojo #40

$^{-}O_3S$ OH N N N N CO_2^- SO_3^-

$\lambda_{máx}$ 426 nm

Colorante amarillo #5

FIGURA 22.6 De los siete colorantes aprobados para ser usados en alimentos, estos tres son colorantes azoicos. Todos son sólidos en su forma de sales de sodio. (Vea p. 959.)

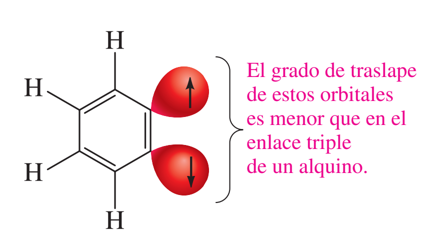


$\lambda_{máx}$ 480 nm

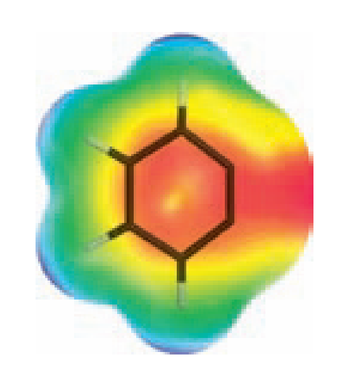


Colorante amarillo #6

FIGURA 23.3 *a*) Los orbitales sp^2 en el plano del anillo del bencino no están bien alineados para que el traslape sea bueno, y el enlace π es débil. *b*) El mapa del potencial electrostático muestra una región de alta densidad electrónica asociada con el "enlace triple". (Vea p. 992.)

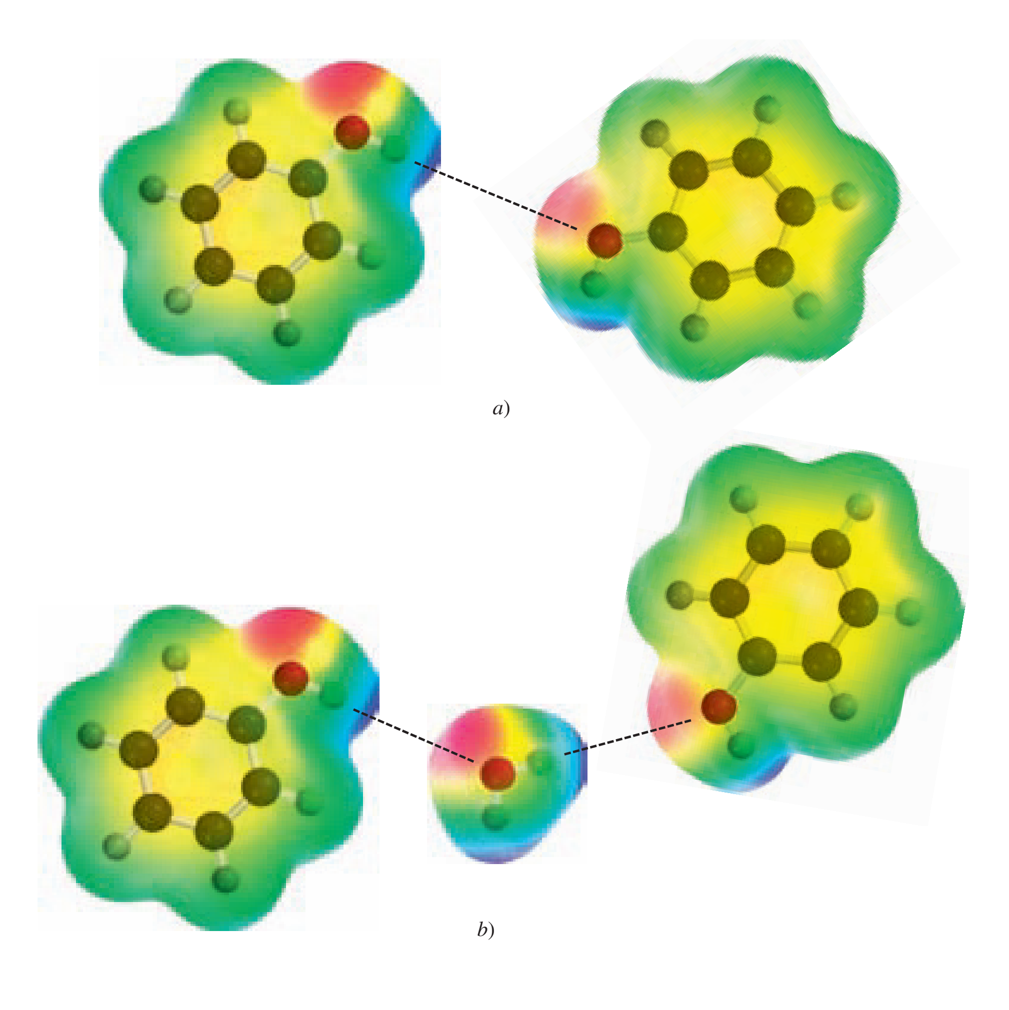


a)



b)

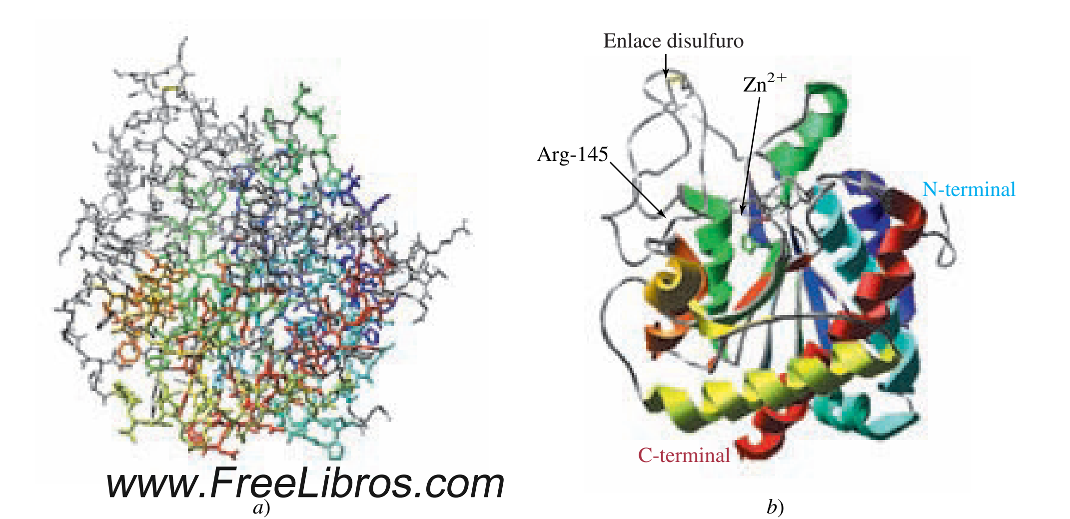
FIGURA 24.1 *a*) Un puente de hidrógeno entre dos moléculas de fenol. *b*) Puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua y de fenol. (Vea p. 1008.)





Las flores de la *Crocus sativus* no sólo son bonitas; también son valiosas. La planta de azafrán se cultiva en gran escala, por los tres estambres de color dorado en cada flor, que son la fuente del *azafrán*, colorante y especia que se ha usando durante miles de años. La cantidad es pequeña; se necesitan 75 000 flores para obtener 1 libra de azafrán, pero al mercado mundial van cada año 300 toneladas de este colorante. (Vea p. 1113.)

FIGURA 27.18 Estructura de la carboxipeptidasa, mostrada como *a*) modelo de barras y *b*) diagrama de listones. La propiedad más evidente que ilustra *a*) es la forma globular de la enzima. El diagrama de listones subraya el plegamiento de la cadena. (Vea p. 1168.)



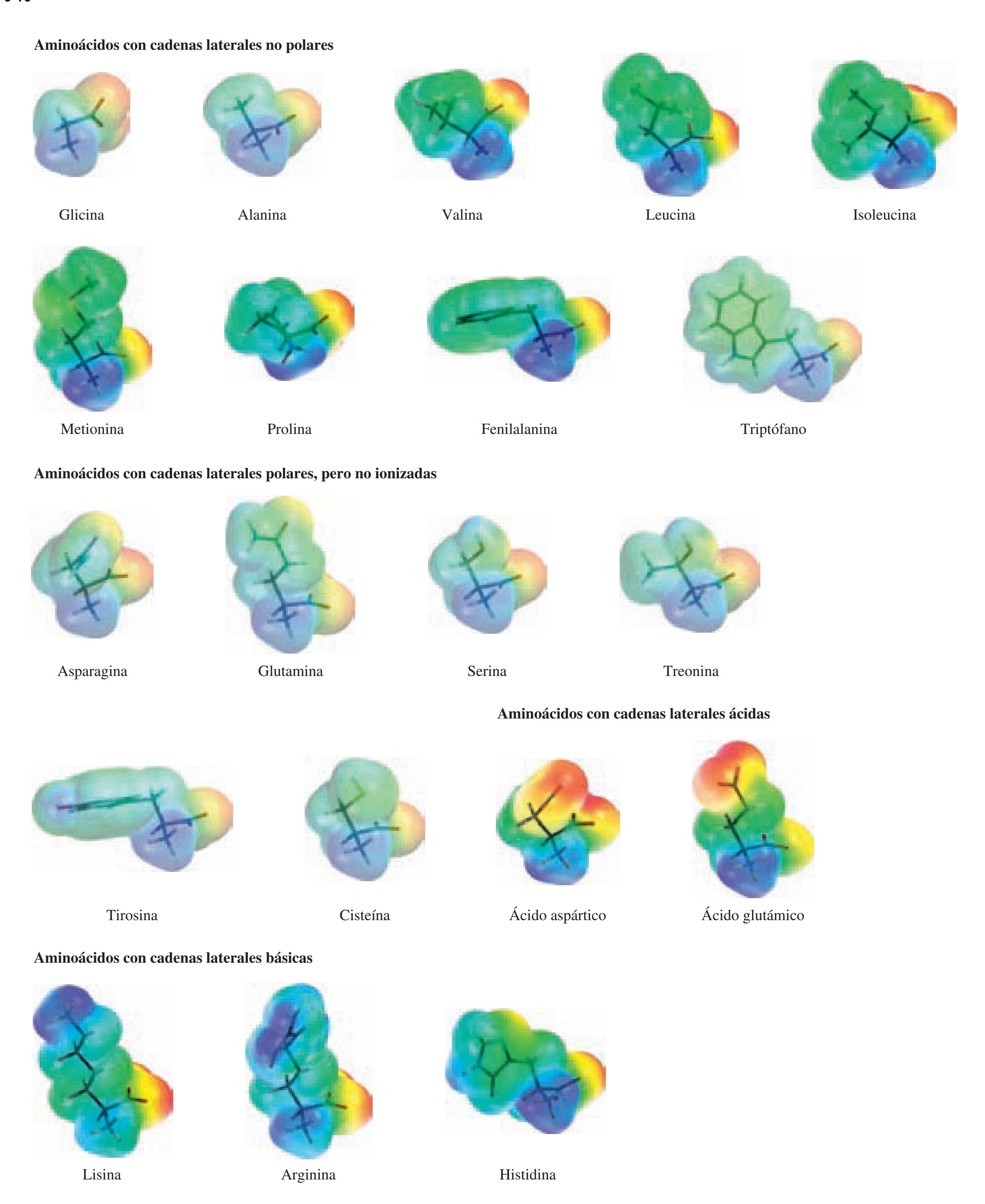


FIGURA 27.1 Mapas de potencial electrostático de los 20 aminoácidos esenciales de la tabla 27.1. Cada aminoácido está orientado de tal modo que su cadena lateral está en la parte superior izquierda. Las cadenas laterales afectan la forma y las propiedades de los aminoácidos. (Vea p. 1128.)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Fen-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cis-Gli-Ser-His-Leu

Ser-His-Leu-Val

Leu-Val-Glu-Ala

12 13 14 15
Val-Glu-Ala-Leu

Ala-Leu-Tir

16 17
Tir-Leu-Val-Cis

18 19 20 21 22 23 24
Val-Cis-Gli-Glu-Arg-Gli-Fen

25
Gli-Fen-Fen-Tir-Tre-Pro-Lis

26 27 28 29 30
Tir-Tre-Pro-Lis-Ala

1 5 10 15 20 25 30
Fen-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cis-Gli-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tir-Leu-Val-Cis-Gli-Glu-Arg-Gli-Fen-Fen-Tir-Tre-Pro-Lis-Ala

FIGURA 27.9 Diagrama que muestra cómo se puede determinar la secuencia de aminoácidos de la cadena B, de la insulina bovina, por traslape de fragmentos de péptidos. La hidrólisis catalizada por pepsina produjo los fragmentos mostrados en azul; con tripsina se produjo el que se ve en verde y la hidrólisis catalizada por ácido produjo muchos fragmentos, incluyendo los cuatro indicados en rojo. (Vea p. 1151.)

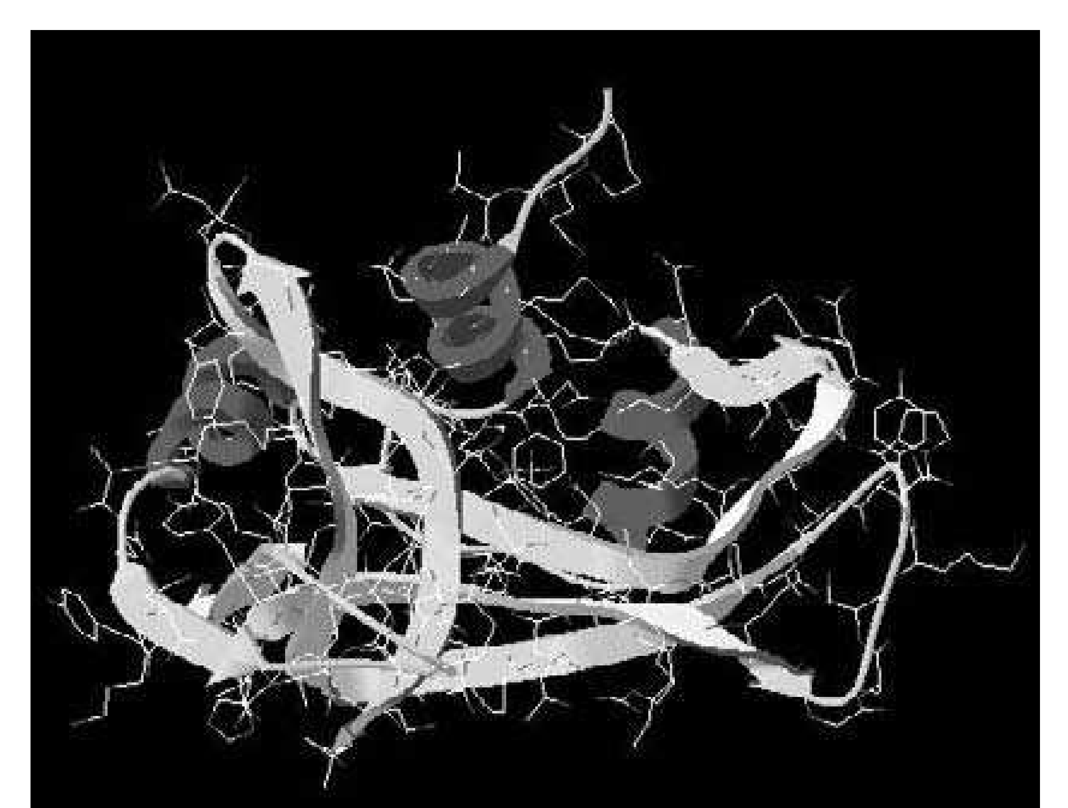
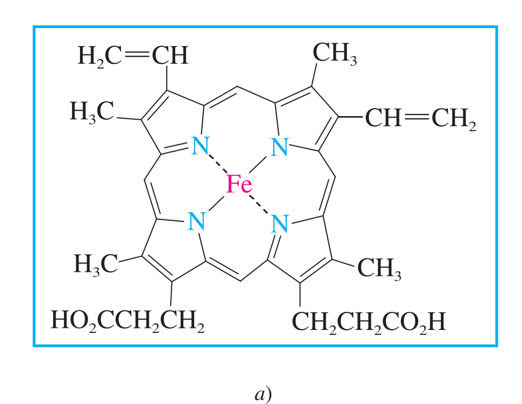
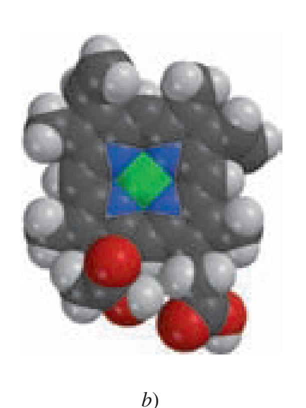


FIGURA 27.16 Modelo molecular de la ribonucleasa. Los listones oscuros identifican las secuencias donde la estructura secundaria es una hélice α, y los listones más claros indican las hebras de lámina β. Las puntas de flecha apuntan en dirección desde el N-terminal hacia el C-terminal. (Vea p. 1165.)

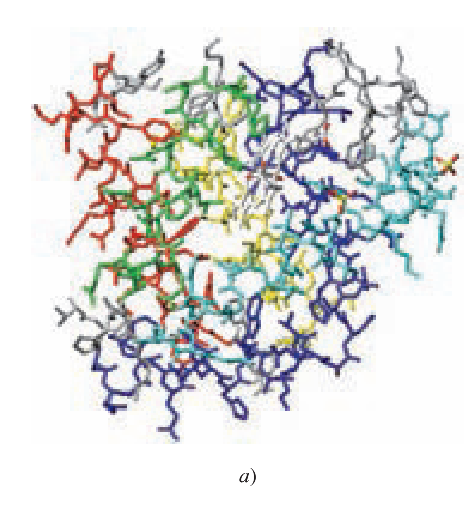


a)

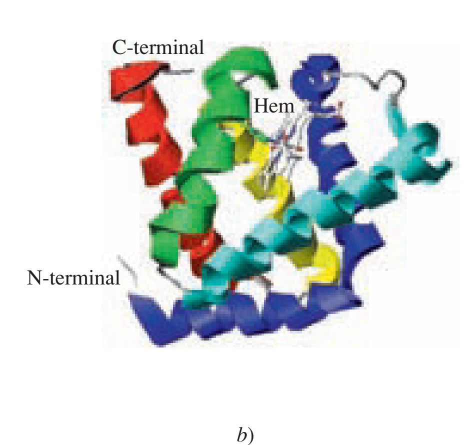


b)

FIGURA 27.19 Grupo hem, representado en *a*) como un dibujo estructural, y en *b*) como un modelo espacial. Este modelo espacial muestra el arreglo en el mismo plano de los grupos que rodean al hierro. (Vea p. 1170.)

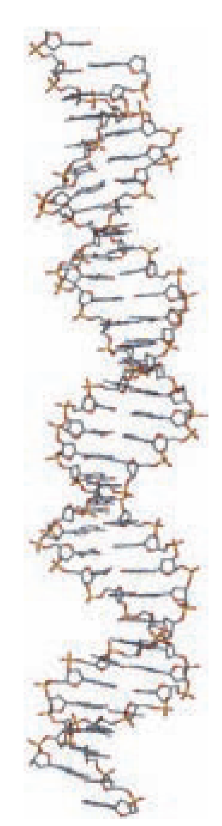


a)

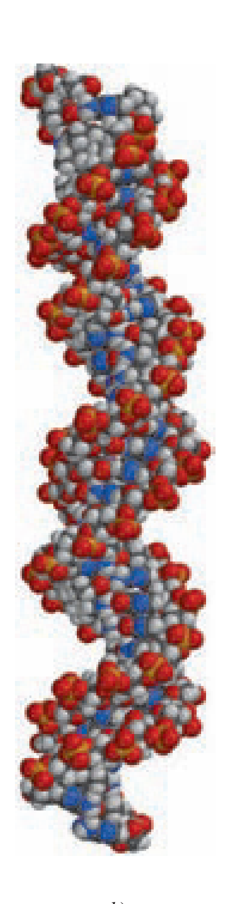


b)

FIGURA 27.20 La estructura de la mioglobina, en el esperma de ballena, mostrada como *a*) modelo de barras y *b*) diagrama de listones. Hay cinco regiones separadas de la hélice α en la mioglobina, que se muestran en distintos colores para distinguirlas con más claridad. La parte del grupo hem se incluye en ambas figuras, pero es más fácil ubicarla en el diagrama de listones, así como la cadena lateral de histidina, que está unida al hierro del grupo hem. (Vea p. 1170.)



a)



b)

FIGURA 28.5 Modelos *a*) tubular y *b*) espacial de una doble hélice de ADN. El "esqueleto" de carbohidratos-fosfatos está en el exterior, y se puede seguir en forma aproximada en *b*) por los átomos de oxígeno rojos. Los átomos azules pertenecen a las bases púricas y pirimídicas, y están en el interior. El apareamiento de las bases se observa con más claridad en *a*). (Vea p. 1194.)

1. El ADN que se va a copiar es una doble hélice, que aquí se representa plana, para mayor claridad.

2. Las dos hebras comienzan a desenrollarse. Cada una se transformará en una plantilla para la construcción de su complemento.

3. A medida que las hebras se desenrollan, las bases pirimídicas y púricas quedan expuestas. Observe que las bases se exponen en la dirección $3' \rightarrow 5'$ en una hebra, y en dirección $5' \rightarrow 3'$ en la otra.

4. Se forman dos nuevas hebras a medida que los nucleótidos que son complementarios a los de las hebras originales se unen por enlaces fosfodiéster. Las fuentes de las nuevas bases son dATP, dGTP, dCTP y dTTP, ya presentes en la célula.

5. Como los nucleótidos se adicionan en la dirección $5' \rightarrow 3'$, los procesos por los que crecen las dos nuevas cadenas son diferentes. El crecimiento de la cadena puede ser continuo en la cadena delantera, pero no en la trasera.

6. Resultan dos moléculas dobles de ADN, cada una es idéntica al ADN original.

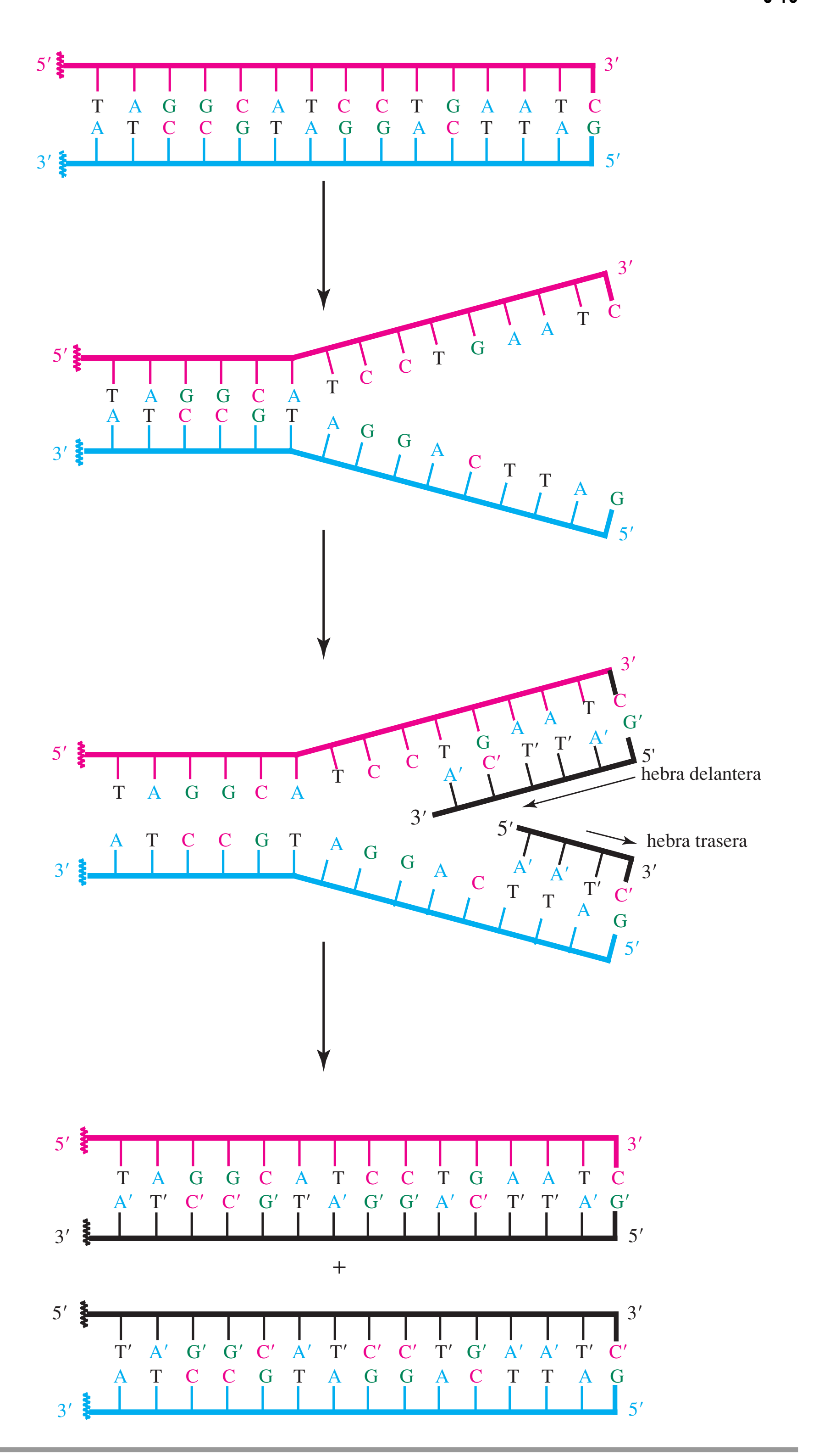


FIGURA 28.8 Esquema de la replicación de ADN. Las hebras originales se muestran en rojo y azul, y son las plantillas de donde se copian las nuevas hebras, de color negro. (Vea p. 1197.)

3′ 5′ Anticodón

a)

3′ 5′ Asa de anticodón

b)

FIGURA 28.11 tARN de fenilalanina procedente de levadura. *a*) Esquema que muestra la secuencia de las bases. Los ARN de transferencia suelen contener varias bases modificadas (círculos grises). Una de ellas es una guanosina modificada (G*) en el anticodón. Los puentes de hidrógeno presentes se representan por líneas interrumpidas. *b*) La estructura del tARN^{Fen} de levadura, determinada por cristalografía por rayos X. (Vea p. 1200.)

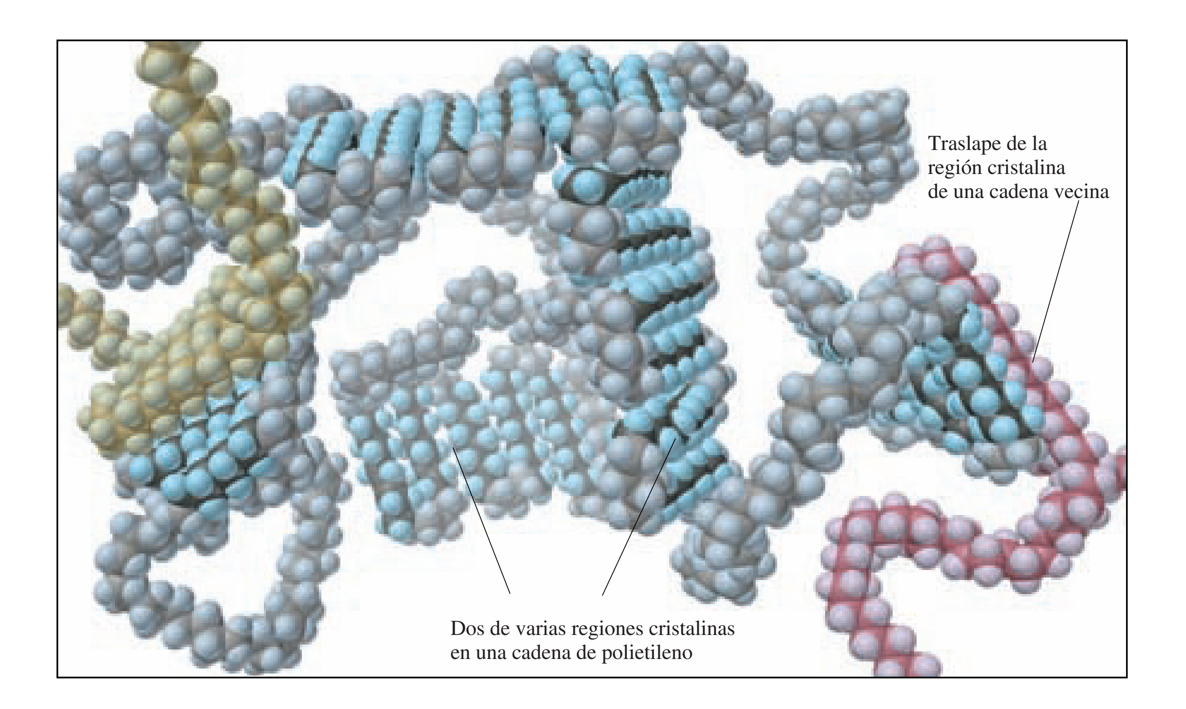


FIGURA 29.6 El polietileno contiene regiones enredadas al azar (amorfas) y regiones ordenadas (cristalinas). Las regiones ordenadas (cristalitos) de una cadena se ven más oscuras que la cadena aleatoria principal. Los cristalitos donde intervienen la cadena principal y otras vecinas están en rojo y amarillo. Reimpresas con autorización de M. Silberberg, *Chemistry*, 3a. ed., McGraw-Hill Higher Education, 2003, p. 470. (Vea p. 1223.)